

LA “QUERRY FEVER” (FIÈVRE “Q”)

ÉTUDE GÉNÉRALE DE LA MALADIE LA “QUERRY FEVER” EN GRÈCE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 18 Décembre 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Cléon PAPAGEORGIOU

Né le 4 Février 1929, à LIMENARIA (Grèce)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Éditeurs

42, quai Gailleton, 42

1953

LA « QUERRY FEVER » (Fièvre « Q »)
ETUDE GENERALE DE LA MALADIE
LA « QUERRY FEVER » EN GRECE

LA “QUERRY FEVER” (FIÈVRE “Q”)

ÉTUDE GÉNÉRALE DE LA MALADIE LA “QUERRY FEVER” EN GRÈCE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 18 Décembre 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Cléon PAPAGEORGIU

Né le 4 Février 1929, à LIMENARIA (Grèce)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Éditeurs

42, quai Gailleton, 42

1953

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur. M. JUNG.

Professeurs honoraires } BASSET.
DOUVILLE.
CUNY.

PROFESSEURS

Physique, Chimie et Toxicologie, Pharmacie, Hygiène du lait	MM. TAPERNOUX.
Anatomie descriptive des animaux domestiques, Tératologie.	TAGAND.
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médicale.	JUNG.
Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique, Inspection des viandes	LUCAM.
Parasitologie et Maladies parasitaires, Zoologie appliquée, Botanique, Clinique des maladies parasitaires.	EUZEBY.
Pathologie chirurgicale, Médecine opératoire et Ferrure, Séméiologie, Clinique chirurgicale..	COLLET.
Pathologie médicale des Equidés et des Carnassiers, Séméiologie et Propédeutique, Jurisprudence vétérinaire, Médecine légale, Clinique médicale.	BRION.
Pathologie de la Reproduction, Séméiologie et Pathologie de la reproduction chez les animaux domestiques, Obstétrique, Clinique	BERTRAND.
Maladies microbiennes, Police sanitaire, Microbiologie et pathologie générale, Clinique spéciale.	GORET.
Zootéchnie et appréciation des animaux domestiques, aliments du bétail, agronomie et hygiène des animaux, économie rurale	JEAN-BLAIN.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BARONE, FERRANDO, JOUBERT, Agrégés
MM. MAGAT, BOST, COULON, FERNEY, FLACHAT

ASSISTANT
M. COTTEREAU.



EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur SÉDALLIAN.
Premier Assesseur : M. le Professeur GORET.
Deuxième Assesseur : M. le Professeur BRION.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

Témoignage d'affection.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SEDALLIAN

de la Faculté de Médecine de Lyon.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GORET

Qui fut pour nous un guide sûr et dont
nous avons toujours apprécié l'enseignement
clair et précis.

Il nous est agréable de témoigner ici à ce
Maître brillant et dévoué, notre très vive gra-
titude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRION

Qui fut pour nous un Maître bienveillant et
que nous sommes heureux de voir participer
à notre jury de thèse.

INTRODUCTION

« Κατ' ἀρχάς ἐξ ἄλλοειδῶν ζώων γενέσθαι
τὸν ἄνθρωπον, πολυχρόνιου αὐτὸς δεόμενος
ἐπιμελείας καὶ θεραπείας ».

ANAXIMANDROS (611-545 av. J.-Ch.).

Dans ses premières manifestations cliniques en Australie, la Q-Fever semblait être bénigne et s'étendait dans un territoire assez limité.

Depuis 1941, la maladie devient beaucoup plus grave et acquiert une haute importance épidémiologique.

Les épidémies survenues dans le bassin méditerranéen pendant la dernière guerre mondiale devaient attirer l'attention de plusieurs auteurs qui avec persévérance s'efforcèrent de résoudre les problèmes posés par cette nouvelle maladie.

Dès lors on signale des épidémies spectaculaires dans de nombreux pays du monde et la maladie prend une place importante dans le cadre de la pathologie humaine.

Si la découverte d'un traitement spécifique approprié est venu soulager les patients, la diffusion de la maladie par contre n'a pu être empêchée et la grande question de l'origine et des modes de contagion n'a pas cessé depuis toujours d'occuper l'esprit des chercheurs.

Le rôle des tiques très souligné par les auteurs australiens devait perdre plus tard une grande partie de son importance initiale. Cependant ces auteurs retenaient à l'époque le grand pourcentage de sujets atteints vivant en contact avec le gros bétail.

C'est depuis que J. CAMINOPETROS isole *Cox. burnetii* du lait des chèvres et des brebis que l'on commença à se rendre compte que l'infection animale était à la base de la contagion chez l'homme.

Pour donner une explication à certains faits d'ordre épidémiologique de la maladie chez l'homme, plusieurs auteurs recherchèrent à mettre en évidence la profondeur de l'infection animale dans un pays ou dans une région donnée.

En Grèce l'infection a été souvent décelée parmi les animaux. Cependant les auteurs grecs n'ont pas recherché à en déterminer le pourcentage.

C'est précisément cette idée qui préoccupa notre Maître, Monsieur le Professeur GORET, quand il nous proposa de faire une enquête sérologique chez les animaux en Grèce et de grouper toutes les observations faites en la matière dans ce pays.

Au cours de notre étude analytique des travaux effectués jusqu'à présent sur la Q-Fever nous nous sommes aperçus qu'il existait de nombreuses controverses et malentendus entre les différents auteurs dans le domaine de cette maladie.

Pour faire face à toutes les erreurs possibles et satisfaire l'esprit de la réalité, l'idée nous est venue de grouper aussi objectivement que possible tous les faits connus jusqu'à présent, dans un travail préliminaire de synthèse qu'est la Q-Fever.

Il est inutile d'insister sur l'intérêt que présente une connaissance très approfondie de l'infection animale qui domine toute l'épidémiologie de la Q-Fever chez l'homme. Il reste cependant beaucoup à faire encore dans ce domaine. Le secteur vétérinaire se fait un devoir de mettre tout en œuvre pour sauvegarder la précieuse santé de l'homme.

Nous envisagerons dans une première partie toutes les données concernant l'« Etude Générale de la Maladie ».

Puis dans une deuxième partie nous relaterons certains aspects du problème de la Q-Fever en Grèce et des travaux de l'école grecque en la matière. Dans cette partie nous joindrons aussi les résultats obtenus de notre enquête sérologique.

Enfin nous ferons quelques conclusions générales.

LA « QUERRY FEVER » (Fièvre « Q »)
ETUDE GENERALE DE LA MALADIE
LA « QUERRY FEVER » EN GRECE

PREMIERE PARTIE

ETUDE GENERALE DE LA MALADIE

DEFINITION

La Query-Fever est une maladie virulente, contagieuse, inoculable, endemo-épidémique, commune à l'homme et à de nombreuses espèces d'animaux, dûe à la pullulation dans l'organisme d'un germe spécifique de l'ordre des Rickettsiales : *Coxiella burnetii*.

Elle se traduit cliniquement chez l'homme comme une maladie fébrile pouvant présenter la symptomatologie la plus diverse et la plus variée, mais évoluant classiquement avec des symptômes de pneumonie ou de bronchopneumonie. Chez les animaux, elle a été observée sur la chèvre et le mouton sous les formes d'avortement et de bronchopneumonie, mais dans la grande majorité des cas elle prend l'allure d'une infection latente. Dans les autres espèces et dans les conditions naturelles, c'est l'infection inapparente qui est la seule observée.

SYNONYMIES ET CONFUSIONS

Le nom de Q-Fever a été donné provisoirement à la maladie par DERRICK jusqu'à ce que sa véritable nature soit connue. Aussi après la découverte de la rickettsie qui en est la cause, ce terme est devenu impropre et d'autres qualificatifs furent proposés.

L'expression de « Nine Mile Fever » [258] employée quelque temps au « Rocky Mountain Laboratory » n'a pas été répandue. Ce terme n'étant pas souvent utilisé dans la littérature avant que son identité avec la maladie australienne ne soit établie.

Les appellations de « Fièvre d'Olympe » et de « Grippe des Balkans » employées par les Allemands lors des premières épidémies en Grèce [176, 188, 190] n'ont plus de raison d'être, étant donné la diffusion mondiale de la maladie.

En 1945 TURNER en Angleterre [317, 190] l'a décrit comme une pneumonie atypique à une époque où la présence de *C. Burnetii* était ignorée dans ce pays.

Depuis la découverte de la Q-Fever, les propositions des différents auteurs n'ont pas abouti à une terminologie meilleure et le nom initial de la maladie est le seul qui soit employé actuellement dans la plupart des langues. Pour cette raison et malgré la proposition de MONNEROT-DUMAINE de l'appeler « Maladie de DERRICK-BURNET » [258], le nom de Q-Fever reste et restera sans doute le seul désormais.

Il est cependant à souligner que cette appellation n'est pas une abréviation de Fièvre du Queensland, comme on le croit habituellement, mais elle est due au fait que celle-ci était d'origine inconnue, que c'était une question « Query » (= nature douteuse) un véritable point d'interrogation [258].

Il ne faut pas confondre la Q-Fever avec Queensland Coastal Fever [258] terme employé en Australie pour désigner différentes maladies locales dont une seulement est une Rickett-

siose, due à *Rickettsia Tsutsugamushi* (= synonyme de *R. Orientalis*) qui est appelée encore Scrub-Typhs [258].

Il existe également une autre maladie, découverte récemment et décrite en Australie sous le nom de North Queensland Tick Typhs dont l'agent pathogène serait *Rickettsia Australis* [258].

HISTORIQUE

C'est en 1935 que la Q-Fever a fait son apparition pour la première fois dans le monde.

Au mois d'Août de cette année, des cas sporadiques d'une pyrexie aiguë de nature inconnue pour les médecins furent signalés parmi le personnel d'une importante maison de fabrication de conserves à Brisbane au Nord de l'Australie. Cette maladie était caractérisée cliniquement par une hyperthermie élevée qui survenait brutalement, accompagnée de tremblements, frissons, céphalées, adynamie, abattement général et anorexie. La fièvre durait de 12 à 14 jours en moyenne.

L'allure particulière des malades a attiré l'attention des praticiens qui ont communiqué le fait à la Direction Générale de la Santé Publique. C'est ainsi que D. E. DERRICK, Directeur de la Section de Pathologie et de Microbiologie de ce service se chargea d'étudier chacun de ces cas.

La première description clinique de la maladie a été publiée par D. E. DERRICK en 1937 dans « The Medical Journal of Australia » [107, 290]. Cet auteur eut l'occasion d'observer vingt cas de pyrexie chez des ouvriers bouchers. La maladie donc semblait professionnelle, mais laquelle ?

Les malades présentaient des hémocultures et des tests d'agglutination qui ne permettaient aucun diagnostic.

Par la suite, l'auteur observa d'autres cas identiques.

Cliniquement, la maladie ressemblait à la grippe, la thyphoïde, le typhus, la leptopirose, mais toutes celles-ci furent éliminées l'une après l'autre [290].

Continuant ses recherches D. E. DERRICK a pu infecter le cobaye par inoculation d'urine ou de sang humains provenant d'individus malades. Après une incubation de 10 jours, le cobaye présente une réaction fébrile qui dure 4 à 6 jours sans symptomatologie précise [290]. Il a constaté aussi que chez le cobaye une première atteinte confère une immunité d'au moins six

mois. Ce fait était d'ailleurs pour lui la base d'un test diagnostique [290]. Devant tous ces faits, DERRICK n'hésite pas à proclamer qu'il s'agit d'une maladie nouvelle. Dans l'ignorance de sa nature, il l'appela Querry-Fever. Ce nom lui est resté.

En 1937, BURNETT et FREEMAN [53, 54, 55] isolent l'agent causal. En effet ces auteurs, inoculent des souris avec du virus prélevé sur des cobayes malades et constatent dans la rate de ces animaux, de petites formations corpusculaires intra-cellulaires, ayant les caractères de coloration des rickettsies. Ces corpuscules sont isolés par ultra-centrifugation à l'état assez pur et leur suspension est agglutinée par le sérum des humains malades et celui des animaux infectés. Aucune souche de protozoaires ne peut être agglutinée par ces sérums.

En janvier 1942, D. E. DERRICK [108] pour rendre hommage à BURNETT donna à ce germe le nom de *Rickettsia Burnetii*.

Les auteurs australiens de 1938 à 1939 [51] démontraient d'autre part, soit par des épreuves d'agglutination et de sero-protection, soit par des inoculations de sang d'animaux sauvages ou des broyats de tiques à des cobayes, que le réservoir de virus était un petit marsupial du volume d'un gros surmulôt, le « Bandicoot » (= *Isodon Torosus*) dont 3 exemplaires sur 109 furent trouvés infectés. Ce marsupial contracte sa maladie dans la nature par la piqure de la tique *Haemaphysalis Humerosa*, qui n'attaque pas l'homme et qui a été trouvée plusieurs fois spontanément infectée. Cependant, cette tique vit aussi chez les animaux domestiques, bœuf, cheval et expérimentalement peut piquer l'homme à l'état larvaire et nymphal [51].

Nombreux travaux suivent ensuite dans le domaine de l'infection expérimentale des tiques et du rôle de ces parasites dans la transmission naturelle de la maladie [51, 106, 299, 300, 301, 303].

Ainsi DERRICK, SMITH et BROWN [109] considéraient, à cette époque comme primordial, le rôle des tiques dans la propagation de l'infection chez les animaux.

Quant à l'homme, il ne pourrait guère prendre la maladie que par piqures de *Ixodes holocyclus* ou de *Rhipicephalus sanguineus*, car les autres espèces ne l'attaquent jamais; mais il était plus possible qu'il s'infecte par ingestion ou inhalation de déjections de tiques [51], qui abondent sur le bétail. Cette

hypothèse est rendue vraisemblable par les cas d'infection de laboratoire de travailleurs ayant effectué des cultures de germes et diverses inoculations, mais qui n'avaient pas été piqués par des tiques.

Pendant que la Q-Fever faisait en Australie l'objet des recherches signalées ci-dessus, surtout intéressantes par leur côté scientifique — car la maladie, en raison de sa rareté relative à cette époque n'avait qu'une faible importance épidémiologique — divers auteurs Américains trouvaient un virus identique dans le corps de la fameuse tique d'Amérique du Nord, « *Dermacentor Andersoni* » vecteur de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, de la Tularemie et de la fièvre de Colorado. C'est ainsi que H. R. Cox [92] fit une étude minutieuse de la rickettsie qu'il avait découverte avec DAVIS et à laquelle il donna en décembre 1939 le nom de « *Rickettsia Diaporica* » pour rappeler sa propriété de passer à travers les filtres à certains stades de son développement tout au moins.

DYER [115], eut l'occasion après avoir étudié une infection humaine accidentelle de laboratoire, et isolé de ces malades. *R. Diaporica* [167, 116] d'émettre l'hypothèse de l'identité de cette maladie avec la Q-Fever, dont l'agent pathogène par application de la loi de la priorité devait se nommer « *Rickettsia Burnetii* ».

Cette identité fut établie peu de temps après par DYER (1939) avec un virus originaire d'Australie et par F. M. BURNET et FREEMAN (1939) qui avaient reçu un virus des Etats-Unis.

Après toutes ces recherches, on se borne à l'étude de quelques cas accidentels de laboratoire, cependant que les auteurs Australiens continuent leurs travaux et constatent que des vaches sont à l'origine de cas humains [289].

En hiver 1941-42, une épidémie de bronchopneumonie de nature inconnue éclate parmi les soldats allemands qui stationnaient en Bulgarie [190].

La même épidémie a été observée ensuite chaque hiver et printemps de 1942-1944 dans l'armée allemande d'occupation en Grèce. Plusieurs milliers de soldats furent atteints et vers la fin de l'occupation, la maladie est constatée parmi la population grecque [188, 190, 51].

L'entité norologique de cette maladie nouvelle a été fixée primitivement par les médecins allemands qui pour souligner

qu'il s'agissait d'une infection à tropisme pulmonaire ont appelé celle-ci Grippe des Balkans [176], cependant malgré leurs efforts persistants pour en déterminer l'agent causal, leurs recherches n'ont abouti à aucun résultat positif.

C'est à J. CAMIDOPETROS [78, 336] de l'Institut Pasteur d'Athènes que l'on doit le diagnostic de ces curieuses épidémies. En effet, cet auteur après avoir observé beaucoup de cas de maladie parmi les grecs, réussit à la transmettre au cobaye inoculé par voie intra-pulmonaire avec du sang ou des crachats des malades [188].

L'auteur constate même que par passages successifs sur cobaye le virus s'exalte pour la même espèce et on peut ensuite infecter cet animal même par la voie sous-cutanée [190, 30].

Les germes de cette affection furent envoyés dans du sang de cobaye, au Professeur HERZBERG en Allemagne [188] et ensuite aux Etats-Unis où ils furent identifiés à Coxiella Burnetii : agent de la Q-Fever Australienne. Cette souche européenne prit alors le nom de « Balkan Grippe Strain » [51].

J. CAMINOPETROS, met aussi en évidence l'infection animale ainsi que le passage du virus dans le lait de chèvre et de brebis en lactation qui devient ainsi contagifère pour l'homme et les animaux.

L'origine animale de l'infection humaine est démontrée et le lait infecté apparaît désormais comme le principal facteur pour l'éclosion de ces épidémies.

Des épidémies analogues furent signalées ensuite en Corse et en Italie parmi les soldats anglo-américains.

En 1947, des cas spectaculaires furent signalés en Californie. L'infection animale a été mise en rapport. En effet, on isole le virus du lait pasteurisé en bouteilles et livré à la consommation publique. Une étude extensive faite sur les animaux met en évidence plusieurs milliers de vaches et de brebis infectées et éliminant Cox. Burnetii dans leur lait. On signale aussi le virus dans le placenta des vaches ainsi que dans l'air des habitations abritant les animaux [334].

La Q-Fever diffuse désormais dans plusieurs pays du monde, et presque partout où des cas humains furent signalés, l'origine animale de cette infection a été soulignée.

Nous signalons aussi qu'en Amérique deux découvertes importantes facilitèrent le progrès des recherches. D'une part,

H. R. Cox [88] montra que les rickettsies croissent abondamment dans le sac vitellin des embryons de poulet, d'autre part, grâce au procédé d'extraction par l'éthyl-éther de CLAIRGIE [296], les rickettsies peuvent être isolées sous une forme très purifiée.

ESPECES AFFECTEES

La liste des espèces sensibles à la Q-Fever est déjà très importante; elle s'étend depuis l'homme jusqu'aux anthropodes.

Dans les conditions naturelles l'homme paie le plus lourd tribut à la maladie; les animaux n'étant pratiquement que des infectés inapparents.

Cependant, les petits ruminants se révèlent beaucoup plus sensibles à l'infection que les autres espèces animales, chez qui des formes cliniques apparentes furent signalées.

C'est ainsi que J. CAMINOPETROS [188] cite des cas de bronchopneumonie infectieuse des chèvres et des moutons en Grèce, causés par Cox. Burnetii.

CAPORALE et Collaborateurs [66, 154] firent les mêmes observations en Italie.

Les auteurs Italiens [337, 154] signalent des cas d'avortement infectieux de brebis ayant comme cause Cox. Burnetii, tandis que WIESMANN en Suisse décrit une enzootie d'avortement infectieux de brebis ayant la même étiologie [193].

L'infection inapparente a été observée chez la chèvre, le mouton, zébu, chameau, cheval, âne, mulet, chien et les bovins.

Les enquêtes sérologiques ont mis en évidence les anticorps spécifiques dans le sérum de l'oie et du pigeon [11].

En ce qui concerne les animaux sauvages on a rencontré dans la nature des réservoirs de virus étant constitués en Australie par les Bandicoots [51], en Afrique par les Mériones [41].

Dans les conditions expérimentales, la sensibilité des espèces varie en fonction de la virulence de la souche, la dose du virus, la voie d'inoculation.

Chez les animaux naturellement réceptifs, la maladie peut-être reproduite expérimentalement. Cependant jusqu'à présent on n'a jamais pu infecter le porc, pourtant des sérums appartenant à cette espèce et testés soit par la méthode de la déviation du complément, soit par l'agglutination microscopique de P. GIROUD furent positifs à l'égard de Cox Burnetii [231, 142].

Parmi les petites espèces de laboratoire, le cobaye, la souris et le spermophile s'avèrent les plus intéressantes.

En ce qui concerne les oiseaux, PARKER [249] a pu infecter la poule, BABUDIERI et MOSCOVICI [13], l'oie, le pigeon et le moineau.

Parmi les oiseaux de cage, le petit perroquet semble le plus sensible. L'infection expérimentale a été réussie aussi chez *Macacus Rhesus* avec certaines souches; *Macacus Sylvanus*, chat, lapin, rat et d'autres espèces d'animaux sauvages australiens dont la sensibilité a été éprouvée par DERRICK, SMITH et BROWN [51].

Parmi ces animaux figurent deux marsupiaux : *Trichosurus vulpecula*, *Aepyrymnus rufescens* et sept rongeurs : *Rattus assimilis*, *R. conatus*, *R. Culmorum*, *R. lutreolus*, *Hydromys chryzogaster*, *Melomys littoralis* et *Thetomys gracilica udatus*.

Aux U.S.A. DAVIS et COX infectent deux rongeurs : *Eutamias* Sp. et *Citellus* sp. [51].

BLANC au Maroc transmet l'infection à un écureuil et à un hérisson [51].

Ces différents animaux sauvages peuvent constituer des réservoirs de virus potentiels.

REPARTITION GEOGRAPHIQUE ET EPIDEMIOLOGIE

— *En Australie du Nord* où la Q-Fever fit sa première apparition (1935) on compte plus de 800 cas rapportés jusqu'à présent. Son identification a été faite aussi en Australie du Sud [311] et semble avoir diffusé dans tout le continent. Parallèlement à l'homme, l'infection a été révélée chez la tique *Hoemaphysalis humerosa*, chez un marsupial : le *Bandicoot*, ainsi que chez le gros bétail.

— *En Amérique*, Cox. burnetii a été découverte pour la première fois dans le corps de la fameuse tique *Dermacentor andersoni*. C'est ainsi que dans une publication du 30 Décembre 1938 G. E. DAVIS et H. R. COX [92] signalaient que depuis 1935, ils avaient isolé des lots de dermacentor récoltés dans l'Etat de Montana, une rickettsie pouvant passer à travers des filtres Berkefeld N et W. Ce germe était inoculable en série au cobaye qui présentait une réaction fébrile, mais jamais de réaction scrotale. Cette souche devait provoquer plus tard de nombreux accidents parmi le personnel de différents laboratoires qui s'occupaient de son étude. Ce qui a poussé les auteurs américains à soupçonner (1939) son identité avec l'agent causal de la Q-Fever australienne.

En 1946, CHENEY et GEIR [70] signalèrent les premiers cas de Q-Fever survenus au Panama.

Aux U. S. A. la première épidémie de Q-Fever surgissant naturellement, apparut de façon explosive à Amarillo Texas en 1946. Au cours de cette crise, 55 sur 136 employés de trois usines de fabrication de conserves, furent malades [315].

Plus tard, la même année (Août), un autre cas se produisit à Chicago où 33 des 81 hommes qui s'occupaient de l'abatage des moutons et des veaux dans une conserverie furent malades [306].

En 1947, la présence de la Q-Fever fut découverte en Californie du Sud par le Docteur FRANK YOUNG [334]. Peu après

on trouva des cas endémiques à la fois en Californie du Nord et du Sud [287, 24, 208, 209].

A la suite de ces observations, HUEBNER et Coll. [171], dans la Californie du Sud récupérèrent *Cox. Burnetii* dans le lait de vache cru et dans le beurre fait avec du lait naturellement infecté et non pasteurisé [187]. Ces auteurs énoncent de plus, que 3 des 32 échantillons prélevés sur des bouteilles de lait pasteurisées en cuve amenèrent la production d'anticorps lorsqu'il furent injectés à des cobayes et que l'un des 4 échantillons de crème pasteurisée en cuve fit la même chose [168]. Une étude extensive du bétail laitier en Californie du Sud, dirigée par le Service National de Santé [319] montra qu'au moins 10 % de plusieurs milliers de vaches laitières de Los Angelès étaient ou avaient été contaminées par *Cox. burnetii*.

En Californie du Nord, E. M. LENNETTE et Coll. [202, 203, 208, 209] signalent que dans une enquête épidémiologique, ils trouvèrent jusqu'à 86 % des moutons, et 5 % des bovins testés sérologiquement positifs à l'égard de la Q-Fever.

SIGEL et Coll. [293] à Philadelphie signalent des cas de maladie survenus chez les travailleurs d'une usine utilisant de la laine de mouton et du poil de chèvre.

En Europe, la Q-Fever a été révélée pendant la dernière guerre mondiale.

En hiver 1941-42, une épidémie de broncho-pneumonie éclata parmi les troupes allemandes qui stationnaient en Bulgarie. L'épidémie a été observée ensuite chaque hiver et printemps de 1942-44 dans l'armée allemande d'occupation en Grèce. Des milliers de soldats furent malades.

La population grecque paraissait jouir d'une immunité solide à cause de l'endémie, mais de nombreux cas furent signalés parmi les civils vers la fin de l'occupation.

Cette même maladie a sévi ensuite, après la libération parmi de nombreuses unités de troupes anglaises et américaines en Grèce, en Italie et en Corse en 1944-1945 [51, 188, 138.]

C'est ainsi que parmi les américains, 88 cas furent signalés en Corse et presque 500 cas en Italie en 1944. A ce nombre il faut ajouter les 20 cas reconnus parmi les 107 employés dans un laboratoire médical de l'Armée américaine de Naples [268].

D'autre part, en Mai 1945, 7.500 hommes de troupes américaines, venant de Naples, ont débarqué après un voyage de

neuf jours dans un port de Virginie (U.S.A.). Dans les 36 heures qui suivirent leur débarquement, 62 de ces hommes, revenant d'une base aérienne de l'Italie du Sud, furent atteints d'une pyrexie aiguë et admis à l'hôpital. D'autres cas furent signalés 15 jours plus tard, si bien que le nombre total s'élevait à 143. Dans ce cas on suppose que la maladie a été contractée en Italie [289].

Parmi les troupes anglaises, des cas furent signalés par ADAMS et Coll. [1] et ensuite par GAUCHEY et DUDGEON [138].

La maladie a été étudiée cliniquement, puis avec le recours des laboratoires, par divers médecins alliés qui au début, la considéraient comme une pneumonie atypique [112, 113].

C'est à Monsieur J. CAMINOPETROS [78, 51] de l'Institut Pasteur d'Athènes, que l'on doit le diagnostic de ces curieuses épidémies. En effet, en 1943, cet auteur a déterminé chez le cobaye inoculé avec du sang de soldats allemands, une rickettsiose fébrile sans réaction scrotale. Les germes de cette affection furent envoyés dans du sang de cobaye aux Etats-Unis où ils furent identifiés à la Rickettsie de la Q-Fever australienne.

En hiver et au printemps des années 1946-47, J. CAMINOPE-TROS et Coll. [188] ont signalé 40 cas de maladie parmi les soldats anglais, 10 cas chez des soldats grecs et 16 cas parmi la population.

Dans la région de Salonique, KLONIZAKIS a observé plus de 200 cas jusqu'à présent [190].

Actuellement la maladie est endémique en Grèce, apparaissant sous la forme épidémique en hiver et au printemps.

L'infection animale a été mise en évidence ainsi que le passage de virus dans le lait de chèvres et de brebis.

En Italie, les premiers cas autochtones de la Q-Fever ont eu lieu en 1945 dans le bourg de Chiesanuova, dans la République de San Marino. La maladie affecta 12 personnes, le diagnostic a été fait à posteriori [11].

En 1949-50, des épidémies ont sévit dans la ville de Marches, atteignant des cultivateurs et des citadins [11]. BABUDIERI a pu étudier 100 cas à Chiaravalle, 50 à Castelraimondo et 30 à Passatempo.

Plusieurs autres épidémies furent signalées en Italie, si bien que les auteurs Italiens évaluèrent entre 10.000 et 15.000 le nombre de sujets atteints depuis 1949-50 [11].

Chez les animaux, des études extensives furent entreprises. Il a été démontré que bovins et moutons hébergent et excrètent *Cox. burnetii* dans le lait. Au surplus, de nombreux sujets présentent une réaction de déviation du complément positive. La maladie sévit chez les chèvres et les moutons d'Italie Centrale, mais elle a largement diffusée en Sicile, de même qu'en Sardaigne [65, 68, 153, 304].

En 1946-47, des cas de Q-Fever furent signalés en Roumanie. L'infection animale a été mise en évidence dans la région de l'épidémie [74, 75, 76].

En Allemagne, des épidémies ont été observées par HENI [163] dans la région de Tübingen. Plus de 2.000 personnes furent atteintes. Aucune recherche épidémiologique sur les animaux n'a été faite.

Au Nord - Wurtemberg, une épidémie a été signalée en 1949. Plusieurs vaches et chèvres furent trouvées séro-positives à l'égard de *Cox. burnetii* dans la région de l'épidémie [279, 280].

PINTO, FONSEGA et Coll. [124, 125, 126] eurent l'occasion d'étudier 48 cas de Q-Fever survenus au Portugal depuis 1947. Une enquête sérologique faite sur les animaux a donné des résultats positifs chez 23 % des vaches, 20 % des chèvres et 27 % des moutons testés de diverses provenances. *Cox. burnetii* a été isolée à partir des *Rhipicephalus Rufipes* attachées à une vache et d'autres sur des porcs.

J. DE PRADA [104], signale que l'existence de la Q-Fever en Espagne fut démontrée par l'isolement de *Cox. burnetii* à partir du sang de malades à Salamangua et à partir de la tique *Hyalomma savignyi*.

En Suisse, les premiers cas sont apparus en 1947. GSELL, puis GUTSCHER et WEGMANN décrivent de petites épidémies, portant sur 20 à 40 personnes [156, 157, 158, 322]. On compte à 1.080 le nombre de cas diagnostiqués jusqu'à présent [326]. Actuellement la Q-Fever est endémique dans ce pays et les territoires contigus.

En ce qui concerne les animaux, des enquêtes épidémiologiques furent effectuées. WIESMANN [326], signale que 37 sur 59 bovins, 40 sur 46 ovins et 10 sur 13 caprins ont montré dans leur sérum des anticorps fixant le complément pour *Cox. bur-*

netii. De nombreux cas d'avortement à *Cox. burnetii* furent signalés chez la brebis.

En Grande Bretagne, les premiers cas de la Q-Fever furent signalés par STOKER [310, 308]. Trois épidémies de pneumonie typique chez l'homme furent rapportées rétrospectivement par la sérologie comme étant causées par *Cox. burnetii*.

Environ vers la même époque, un certain nombre de gens furent atteints dans un hôpital, d'une maladie éventuellement identifiée comme étant la Q-Fever. Le nombre total des cas remonte à 117 parmi lesquels 48 se produisirent au cours des cas épidémiques, les 69 autres étant des cas sporadiques. Mais d'après les auteurs anglais nombreux sont les cas d'infection inapparente, comme aussi des cas graves indéterminés, qui ne sont pas diagnostiqués [296].

SLAVIN [296] a examiné, par la fixation du complément, 6.227 bovins et 8.589 cobayes en vue de rechercher les anticorps de *Cox. burnetii*. Par suite de faibles différences dans la présence de l'antigène, ces chiffres doivent être réduits à 3.767 bovidés et 8.343 cobayes; 2,1 % des bovins fixèrent le complément à l'égard de *Cox. burnetii*. Les cobayes réagirent positivement dans 6,9 % des fermes d'Angleterre, 2 % dans le Pays de Galles et 0,8 % en Ecosse. L'examen semble suffisant en ce qui concerne la fréquence et la répartition de l'infection chez les bovidés, mais il serait désirable d'étendre ces observations à d'autres espèces [296].

En France, la Q-Fever fit son apparition en 1948 dans les abattoirs de Strasbourg [283], atteignant 30 personnes, soit des marchands de bestiaux, soit des employés de ces établissements. Des cas sporadiques furent observés autour du foyer initial et le nombre total des cas dépasse 100.

En 1951, J. DECOURT, P. GIROUD et M. GOULON observent le premier cas de Q-Fever dans le département de la Seine [99].

J. CORDERT et Madame Suzanne GATE [84, 137] observent à Lyon 9 cas de maladie. Sur 330 sérums humains examinés par la méthode de séro-agglutination microscopique, 77 étaient positifs à l'égard de *Cox. Burnetii*. Dans la région de Tarare, Villefranche, etc... près de 50 % des bovins réagissent. Chez l'homme les manifestations cliniques sont très souvent bénignes et passent dans la plupart du temps inaperçues.

P. GIROUD et Coll. [145] étudient en 1952 deux petites épi-

démies de Q-Fever ayant sévit dans les tris postaux de Moulins et de celui de Montluçon. Une enquête sérologique faite dans la même région a mis en évidence des animaux réagissant positivement à l'égard de Cox. Burnetii.

P. GIROUD et M. GOULON [146] rapportent les résultats d'une prospection concernant 1838 sérums humains dont 48 étaient positifs et provenaient des régions de Paris, Lyon, Avignon, de l'Allier et de l'Ardèche. Les porcs et les chèvres sont les animaux les plus souvent infectés (7 porcs sur 21, 10 chèvres sur 24).

En Autriche dans 100 cas cliniques attribués à la Q-Fever, 40 sérums donnent des réponses positives de 1/8 à 1/40, dont 6 seulement des réponses positives lorsqu'ils sont dilués à plus de 1/16 [200].

MURRAY et Coll. [234] citent une épidémie atteignant 50 habitants d'un village en Yougoslavie.

En Bulgarie, S. ANGUELOV [1] cite 28 cas autochtones de Q-Fever. Par une enquête sérologique, l'auteur découvre 4 chèvres et une vache infectées de Cox. burnetii; dans la région de l'épidémie.

En Afrique, Cox burnetii, a été décelée depuis 1946.

G. BLANC, MARTIN et MAURICE, isolent dans la région de Goulimine au Maroc Méridional quatre souches de Cox. burnetii chez les tiques identifiées comme étant *Hyalomma savignyi* provenant des moutons et des chèvres et deux de *Mériorines shawi* [44, 46].

D'autres souches furent ensuite isolées des lots de *Hyalomma dromedarii* arrachées d'un chameau et de *H. excavatum luritanicum* [41, 44, 46]. Les animaux domestiques bovins, ânes, chameaux, chèvres, peuvent être porteurs de tiques infectées, donc jouer un rôle de premier plan dans la dissémination du virus et, même quelquefois infecter les tiques qui se gorgent sur eux. Quant aux rongeurs dans les terriers desquels on trouve les *hyalomma* et sur lesquels se gorgent larves et nymphes de *Hyalomma* et de *Rhipicephalus*, ils peuvent éventuellement jouer un rôle de réservoir de virus. Pour ces auteurs il semble que les *Hyalomma* sont les véritables réservoirs de la Q-Fever Marocaine [46].

En Algérie, PORTIER et LEGRAND, rapportent chacun une observation de Q-Fever [201, 260].

BLANC et BRUNEAU, mettent ensuite en évidence le virus dans certaines tiques communes sur les bovins en Algérie, les *Hyalomma mauritanicum* [42].

Il est à noter qu'aussi bien au Maroc qu'en Algérie, la maladie humaine paraît rare et qu'en aucun cas il n'a été constaté d'épidémie.

En Tunisie, la Q-Fever a été signalée chez les animaux par G. CORDIER et Coll. [83].

La Q-Fever est fréquente en Afrique Centrale et tout particulièrement, dans les groupements de population islamisée de l'Oubanghi-Chari (A.E.F.), sa présence étant fonction des rapports de ces populations avec l'élevage et l'exploitation des troupeaux [132].

En 1949, P. LE GAC et P. GIROUD [131] isolent 3 souches de *C. Burnetii* en pays Tchad, région d'élevage des bovins, provenant du sang humain, prélevé au cours d'affections accompagnées d'exanthème.

Une prospection [120] entreprise au même endroit en 1950 montra que le test d'hypersensibilité était positif dans 35 % des cas pour l'ensemble de la population.

Dans la forêt des pygmées on enregistre 2 réactions positives d'hypersensibilité sur 20 à l'antigène de *C. burnetii*, résultats qui s'opposent à ceux de Savanne où dans l'ensemble les 4/5 des sujets réagissent sur plusieurs antigènes rickettsiens.

G. BLANC et Coll. [36] ont obtenu de la tique *Amblyomma variegatum*, très commune en Afrique une souche de *Cox. burnetii*. Cette souche provenait de l'A.E.F.

Au Congo Belge deux épidémies de Q-Fever ont été observées [181] au Ruanda-Urundi. La maladie présente un caractère de grande gravité dans un milieu fortement impaludé où elle se développe chez les sujets mal nourris, exposés à de fréquentes variations de température.

Des cobayes inoculés avec du lait de vaches zébus développèrent une infection à *Cox. burnetii*. Les ixodes prélevés sur des chiens et des bovins vivant en zone infectée, se révèlent porteurs de l'agent infectieux et constituent d'excellents réservoirs de virus dans le pays où ils sont très répandus [181, 182]. Du sérum prélevé sur des animaux domestiques en région infectée de Q-Fever agglutine *Cox. burnetii* [181]. Chez les bovins, les auteurs mentionnent 13 réactions d'agglutination

sur 16 prélèvements effectués. Le chien s'avère contaminé dans 6 cas sur 10 examens pratiqués. Le cheval est positif dans 50 % des cas envisagés; il en est de même des ovins. Les porcins semblent moins contaminés que les espèces précédentes.

En Egypte, TAYLOR et Coll. dans une enquête sérologique non publiée [159] obtenaient des réactions de fixation de complément positives à l'égard de *Cox. burnetii* pour 16 moutons sur 26 et pour 16 chèvres sur 25 testées. Les mêmes auteurs mettent en évidence ultérieurement *Cox. burnetii*, dans le corps de la tique *H. dromadarii* dans la région du Caire.

HALAWANI et Coll. [159] rapportent des résultats positifs de fixation du complément à l'égard de la Q-Fever pour 22 sur 200 sérums de vaches et de buffles testés et aux titres de 1 : 32 ou 1 : 128, pour 14 sérums de moutons sur 217 testés et pour 4 sérums de chèvres sur 15 testés.

Chez l'homme, 11 sérums sur 77 furent positifs.

En Afrique du Sud, des cas humains de Q-Fever furent observés [262].

B.P. HARRIS [161] rapporte 4 cas de Q-Fever diagnostiqués par la fixation du complément et survenue chez des Européens habitant Kenya.

A Madagascar, 30 sérums humains et 212 sérums d'animaux testés ont été négatifs.

En Asie, la Q-Fever existe au moins depuis 1946.

Des examens sérologiques pratiqués sur les sérums de chèvres d'Asie Mineure, amenées aux abattoirs d'Athènes, parlèrent dès cette époque en faveur de l'existence de l'infection à l'état endémique en Asie Mineure. En effet, CAMINOPETROS [61, 63] indiquait à cette époque, que 11 sur 127 sérums de chèvres originaires d'Asie Mineure fixaient le complément à l'égard de la Q-Fever, c'est-à-dire 8,5 % des animaux testés.

En 1947-48, S. PAYZIN décrit en Turquie une épidémie atteignant 24 personnes [252, 154]. Un examen portant sur 868 sérums humains testés au laboratoire de S. PAYZIN, 250 fixaient le complément vis-à-vis de *Cox. burnetii*. Les enquêtes sérologiques faites sur les animaux [32, 252, 239] par la méthode de la déviation du complément jusqu'à 1951 montrent que 18 sur 130 sérums de chèvre, 2 sur 48 sérums de buffle, 33 sur 213 sérums de moutons et 30 sur 170 sérums de bovins testés, réagissaient positivement à l'égard de *Cox. burnetii*. Cela prouve

donc que la maladie existe à l'état enzootique chez les animaux en Turquie.

Ultérieurement (1952) S. PAYZIN et N. AUKAY [254] isolent deux souches de *Cox. burnetii* à partir de 300 *Ornithodoros lahorensis*.

ROSENKRANZ a démontré l'existence de la maladie en Israël [194]. Une souche humaine a été isolée sur cobaye 195, 196.

En Irak, BEATTIE [21] rapporte un cas de Q-Fever survenu en 1945 chez un anglais.

En Iran, une recherche sérologique conduite par P. GIROUD et H. YASSEMI [150] démontre l'existence de la maladie en région Kermachaban à l'Ouest de Téhéran, un bovin a été trouvé agglutinant au 1/20, un autre au 1/40, tandis que deux chèvres et un mouton avaient un sérum agglutinant au taux de 1 : 325. Sérologiquement sur les ovins et les caprins la Q-Fever existe indubitablement en Iran.

PARKER et Coll. [249] signalent que PASRICHA aurait rapporté 400 cas de Q-Fever à Dehra Dun aux Indes. Le diagnostic aurait été fait par la clinique, confirmé par les tests sérologiques (par BURNET). Cependant d'après ces auteurs, l'inoculation aux animaux de laboratoire aurait provoqué des lésions atypiques.

CHANG N. et Coll. [69] en Chine indiquent que 10 sérums humains prélevés au cours d'une maladie atteignant le système respiratoire survenue à Pékin, contenaient des anticorps fixant le complément à l'égard de *Cox. burnetii* dans les titres variant de 1/8 à 1/32 et dans un seul cas à 1/64.

Les recherches effectuées dans le monde sont loin d'avoir décelées complètement la répartition géographique de la maladie.

Si l'on avait économiquement la possibilité de faire des enquêtes sérologiques de grande extension, on verrait que la profondeur de l'infection est plusieurs fois plus étendue que celle qui se présente à notre évidence; les difficultés matérielles empêchent dans plusieurs pays le progrès des recherches.

Chez les animaux la Q-Fever revêt une allure enzootique, les enquêtes sérologiques le prouvent bien. Cependant s'il ne résulte aucune perte économique pour le propriétaire de tels animaux; il n'est pas moins vrai qu'ils sont à la base de l'infec-

tion humaine qui elle, est grave et pour cela mérite une attention particulière.

Chez l'homme, la maladie est endémo-épidémique avec souvent des cas sporadiques survenus, soit en fin d'épidémie autour d'un foyer initial, soit d'emblée [11, 296, 283].

En Afrique Equatoriale Française, GIROUD et Coll. [148] constatent que la diffusion de la Q-Fever est liée aux mouvements des troupeaux. En effet, le comportement des habitants de deux villages de Savanne de l'Oubanghi-Chari, l'un situé sur une voie de communication, l'autre en dehors de tout transit, apporte une explication à l'épidémiologie de la Q-Fever, qui dans cette région est une maladie d'importation, tandis que les autres rickettsioses sont des affections autochtones.

Des constatations analogues ont fait les auteurs Italiens qui concluent que la diffusion de la maladie des régions méridionales de l'Italie très infectées vers le Nord, a été facilitée par la migration des troupeaux de moutons [11].

La maladie sévit en toutes saisons. Cependant les épidémies apparaissent *en hiver et au printemps*, en général.

Après une recrudescence de la maladie pendant quelques années dans les pays où elle sévit, elle semble régresser ensuite peu à peu pour disparaître. Nous citons à ce propos les constatations des auteurs portugais [126], qui attribuent ce déclin à l'immunité acquise par les animaux. Cela ne nous étonne pas, car nous avons des preuves irréfutables des épidémies survenues chez les soldats allemands et américains en Grèce et en Italie, tandis que la population autochtone était épargnée dans une grande mesure, car elle jouit d'une immunité solide.

BACTERIOLOGIE

I. — Morphologie.

Coxiella burnetii possède tous les caractères morphologiques des autres membres de la famille de *Rickettsiae*. C'est une des plus petites rickettsies connues, mesurant 500 μ environ, souvent beaucoup plus tenue ayant à peu près les mêmes dimensions que l'agent de la Psittacose; elle est polymorphe et revêt habituellement une forme coccoïde ou bacilloïde.

Elle est normalement intra-cellulaire et on trouve souvent dans le cytoplasme des amas rickettsiens mesurant de 20 à 30 μ ce qui nous amène à parler par analogie avec les ultravirus des corps initiaux et des corps élémentaires.

Parfois, le noyau est respecté, mais en général, toute la cellule en est bourrée sans qu'il soit possible de dire si ces granulations se trouvent à l'intérieur du noyau ou s'il s'agit d'éléments accolés à la surface. STEINMANN [305] indique que la plupart sont intimement liées au protoplasme, quelques-unes seulement sont logées dans de petites vacuoles. Contrairement à ce qu'a décrit STRÖDER, WIEGERTH et SIMROCK [305], les grosses vacuoles en sont dépourvues et semblent au contraire les refouler à leur périphérie.

Des auteurs signalent des formes libres extra-cellulaires. D'après l'opinion courante, *Cox. Burnetii* serait cependant un parasite stricte de la cellule vivante.

Au microscope électronique on a pu individualiser une membrane externe très petite entourant la masse centrale où sont dispersées des granules plus denses, ce qui permet de différencier cet élément des autres rickettsies qui ont toutes des membranes externes importantes. Cette constatation permet d'envisager en partie pourquoi *Cox. burnetii* n'a pas d'antigène soluble [149].

II. — Coloration.

Toutes les formes de *Cox. burnetii* sont colorables par la méthode de MAY-GRUNWALD GIEMSA, qui les fait apparaître en rouge pourpre; en utilisant la méthode de MACHIAVELLO (coloration par la fuchsine basique en solution alcoolique saturée, différenciation par l'acide citrique et coloration du fond par la thionine), on leur confère une teinte rouge-brillant se détachant sur fond bleu.

III. — Propriétés physiques.

1° *Filtration. Ultra-filtration.*

Le virus est filtrable sur bougies Chamberland L1, L2, L3, ou BERKFELD N et W. [137, 249].

Les auteurs australiens ont réussi son ultra-filtration sur membrane de Gradocol ayant des pores de 700 μ , mais ceci pas en toute sûreté [296].

2° *Centrifugation.*

Coxiella burnetii est centrifugable et grâce à cette propriété, on peut l'isoler à l'état assez pur [53, 54, 55].

3° *Purification.*

Les rickettsies sont purifiées par agitation du matériel virulent en liquides non miscibles, suivie de plusieurs lavages par centrifugation à 12.000 tours/minute, de façon à éliminer non seulement des débris tissulaires, mais encore les substances étrangères en solution ou en absorption lâche [296].

La purification extrêmement poussée peut-être contrôlée microscopiquement et au spectrophotomètre [302].

IV. — Propriétés chimiques et biochimiques.

J. D. SMITH et M. G. STOKER [302] ont étudié les acides nucléiques de *Coxiella burnetii*.

En raison de l'importance de ces acides nucléïques pour la synthèse des protéïnes et des relations entre la spécificité biologique et la structure chimique de ces composés, les auteurs étudient par les méthodes modernes de la spectrophotométrie d'absorption en ultra-violet et de chromatographie qualitative et quantitative, les acides nucléïques de *Cox. burnetii* (Souche Henzerling).

Les auteurs mettent en évidence :

- 1) La présence d'acide désoxyribonucléïque 9,7 % (poids sec) et d'acide ribonucléïque 4,4 %.
- 2) L'absence dans l'acide désoxyrobonucléïque de méthyl-5-cytosine décelable. Ces deux caractères rapprochent *Cox. burnetii* des gros ultra-virus des animaux et des bactéries, justifiant chimiquement leur position systématique [302].

Les acides nucléïques n'expliquent pas tout le phosphore présent dans le germe. D'autre part les auteurs attirent l'attention sur l'identité des bases azotées entrant dans la constitution de l'acide désoxyribonucléïque de *Cox. burnetii* cultivée en embryon de poulet et de l'embryon lui-même (à l'exception de la méthyl-5-cytosine, qui existe dans l'acide désoxyribonucléïque de l'œuf comme dans celui des plantes et des animaux supérieurs), et se demandent si les rickettsies n'utilisent pas directement l'acide désoxyribonucléïque, ce qui jetterait un jour nouveau sur leur parasitisme intra-cellulaire obligé.

V. — Propriétés biologiques.

1° CULTURE DE *COX. BURNETII* :

Coxiella burnetii comme toutes les autres rickettsies ainsi que les ultra-virus a besoin de cellules vivantes pour se développer.

CULTURE IN VIVO :

Le germe se multiplie activement dans les cellules de ses hôtes.

Souris : Lorsqu'on inocule des souris par voie respiratoire,

l'inoculation pulmonaire donne, comme l'inoculation péritonéale, une culture dans la rate.

L'inoculation péritonéale donne en outre, une culture très abondante au niveau du péritoine.

Cobaye : Le virus se localise sur plusieurs organes et surtout à la rate, mais on le trouve en abondance et à l'état pur au niveau du cerveau.

Tiques : On note une multiplication considérable de *C. burnetii* dans l'épithélium intestinal des ixodins (comme R. Prowazeki du typhus exanthématique, chez le pou) ce qui explique l'abondance du germe dans les déjections des tiques, après rupture des cellules épithéliales du tube digestif.

CULTURE IN OVO.

La culture de *C. Burnetii* se fait d'une façon remarquable dans la membrane vitelline de l'œuf lorsqu'on l'a adapté. On utilise pour cela des œufs embryonnés depuis 7 jours et inoculés avec une dose permettant l'évolution de l'infection pendant au moins 4 ou 5 jours [149, 88, 91].

R. A. ORMSBEE [241] évalue l'importance de la culture en titrant le pouvoir antigène par la fixation du complément. L'antigène est préparé par agitation avec l'éther. Au 7^e jour, 20 p. 100 seulement des embryons sont encore vivants et 5 p. 100 au 8^e. La meilleure réponse est obtenue les 8^e et 9^e jours et les poids des membranes vitellines croissant avec l'âge de l'embryon, comme dans un œuf non infecté, il vaut mieux attendre le plus longtemps possible pour faire le titrage.

D'autre part, si le titre du sac vitellin est 1/2 au 4^e, 1/8 au 6^e, 1/20 au 8^e jour, la valeur antigénique de l'embryon lui-même est toujours nulle. Le titre n'augmente pas dans les embryons, morts depuis 1 à 6 jours.

La courbe du rendement antigénique montre que le maximum est atteint rapidement vers le 6^e jour, suivi d'une chute brutale.

CULTURE IN VIVO-VITRO.

Cox. burnetii est cultivable en culture des tissus in vitro.

G. A. KAUSCHE [192] a cultivé le germe en fibroblastes du cœur de poulet. On constate tout d'abord une vacuolisation des

cellules; puis les rickettsies s'individualisent à l'intérieur de ces vacuoles. Elles se multiplient indépendamment des noyaux cellulaires. Leur multiplication s'accompagne d'une augmentation massive des protéines et des acides nucléiques de la cellule. Au microscope en lumière ultra-violette monochrome, les noyaux sont très noirs, les rickettsies sont très riches en protéines et en acides nucléiques. Les cultures finissent par dégénérer au 23^e passage, mais sont encore virulentes pour les animaux.

2° POUVOIR PATHOGÈNE DE *C. BURNETII*

A) LA VIRULENCE ET SES VARIATIONS.

La virulence de *C. burnetii* est considérable, et varie suivant l'origine du virus. C'est ainsi que SMITH et COLL. [51] ont pu transmettre la maladie au cobaye avec 1/100.000.000 de gramme des déjections des tiques, infectées et conservées depuis 65 jours.

DAVIS et PARKER, signalent qu'un gramme de tissu infecté provenant de la tique *Dermacentor andersoni*, titre 500.000.000.000 doses infectantes-cobaye, tandis qu'un gramme de fèces des tiques de la même espèce titre 500.000.000 doses infectantes cobaye [249].

La virulence des souches des *Cox. burnetii* est très variable suivant les pays où elles ont été isolées. C'est ainsi qu'en Australie, *Macacus rhesus* a pu être infecté facilement alors qu'il ne l'a pas été avec certaines souches des États-Unis. D'autre part, la virulence peut-être exaltée par passages sur des animaux et tout particulièrement de cultures d'œufs embryonnés. Ces derniers font succomber un grand pourcentage de cobayes.

Chez l'homme et les petits ruminants, le virus présente un tropisme particulier pour le système pulmonaire. C'est ainsi que la forme clinique classique de la maladie chez l'homme est la bronchopneumonie.

L'expérimentation confirme la sensibilité extrême de l'appareil pulmonaire dans de nombreuses espèces.

C'est pour cette raison de *Coxiella Burnetii* peut être classée parmi les « Virus Pneumotropes ».

Chez les ruminants, on note une prédilection de localisation de la rickettsie dans la glande mammaire et les envelop-

pes placentaires, et différents auteurs ont voulu voir là une analogie avec les brucelloses.

B) POUVOIR PATHOGÈNE EXPÉRIMENTAL DE COX. BURNETII.

Petits ruminants

L'infection expérimentale des Petits Ruminants a été effectuée pour la première fois en 1947 par J. CAMIMOPETROS et EM. MATTHEAKIS [62].

Caprins

Les chèvres sont réceptives à tout âge. Ce sont surtout les chevreaux et les chèvres en lactation qui font les formes les plus graves.

L'inoculation a été faite par les voies sous-cutanée, sous conjonctivale, intra-pulmonaire, par instillation nasale et même par scarification cornéenne.

Après une incubation de six à dix jours, les animaux présentent une forte hyperthermie qui peut atteindre 42° C, s'accompagnant de frissons, elle dure sept à dix jours et tombe en lysis.

L'instillation nasale du virus et l'inoculation intra-pulmonaire, déterminent chez la chèvre une broncho-pneumonie avec de la dyspnée et une toux sèche très persistante.

Cette toux est très caractéristique chez la chèvre qui malgré les phénomènes intenses de bronchopneumonie reste toujours sèche. Pourtant fréquemment on observe un jetage assez abondant. Ce jetage prélevé avant la chute de l'hyperthermie se montre virulent par inoculation au cobaye, mais jamais après cette chute.

L'auscultation révèle des râles disséminés dans le parenchyme pulmonaire et sur les clichés radiographiques on note des foyers congestifs des poumons.

L'inoculation sous conjonctivale ou par scarification cornéenne s'accompagne d'une inflammation violente de la conjonctive et de la cornée avec œdème des paupières, chemosis, larmolement, photophobie et symblepharon consécutif à l'assèchement de l'abondante sécrétion lacrymale.

Les frottis de la conjonctive et de la cornée contiennent un grand nombre de rickettsies intra et extra-cellulaires.

Cette ophthalmie dure longtemps et évolue dans quelques cas jusqu'à keratocône. Le plus souvent, elle regresse et évolue vers la guérison sans laisser de séquelles appréciables de la cornée.

Après inoculation sous-cutanée, il se développe localement une inflammation étendue qui suit l'évolution de la courbe thermique en augmentant au début avec la température, et diminuant ensuite.

Les rickettsies y sont décelées en abondance. La ponction du péricarde pratiquée à l'acmé de la maladie décèle un épanchement de 20 à 30 cc. La quantité de cet épanchement augmente à mesure que la maladie évolue et persiste même après la chute de l'hyperthermie.

Chez un chevreau mort, deux jours après la chute de l'hyperthermie, l'autopsie montra un épanchement péricardique et des granulations sur le péricarde. La rate était hypertrophiée et entourée d'adhérences péritonéales. Un frottis de pulpe splénique mettait en évidence les rickettsies.

Le sang des animaux malades est virulent pour le cobaye pendant toute la durée de la période fébrile.

Enfin, l'inoculation au cobaye d'urines de ces animaux pratiquée à plusieurs reprises à des stades différents de la maladie et même après son évolution, s'est révélée toujours négative.

Ovins

Les moutons inoculés par les mêmes voies que chez la chèvre présentent des symptômes analogues à cette dernière.

Après une incubation qui varie, de six à dix jours, les moutons inoculés présentent une maladie grave avec réaction locale intense. Après une instillation nasale, la broncho-pneumonie s'accompagne d'un catarrhe nasal plus marqué que chez la chèvre.

Un bélier inoculé par instillation nasale, avait présenté, une forte réaction fébrile pendant 10 jours avec un abattement considérable. Deux mois après l'animal présenta une paralysie du train postérieur et mourut 6 mois après. Nous rappelons qu'une observation relative a été faite par le même auteur chez

un homme qui après avoir été atteint de la maladie présenta une paralysie.

L'auteur démontra d'une part, que le virus ne traverse pas le placenta des chèvres et brebis expérimentalement infectées, comme dans les conditions naturelles, d'autre part, que pendant la gestation, le virus se fixe dans la glande mammaire en attendant la période de la lactation pour être excrété dans le lait, tandis que le fœtus continue son développement normal sans être infecté.

LENNETTE et Coll. [206] ont infecté le mouton par voie intra-veineuse.

BABUDIERI et Coll. [12] infectent 3 moutons par voie intratrachéale et constatent que le seul symptôme fut une élévation de la température (41°-41°8). La rickettsie put être isolée à partir du sang, du lait et de l'urine, mais seulement pendant une brève période après l'infection. Le test de fixation du complément fut positif le 7^e jour.

Bovins

Les auteurs australiens [109] avaient déjà réalisé l'infection expérimentale des bovidés en 1942. Ils inoculent deux veaux de 7 et 3 mois respectivement, par la voie sous-cutanée avec une suspension de foie et de rate broyés d'un cobaye infecté. Les deux veaux ont présenté une légère réaction fébrile le 3^e jour après l'inoculation. L'un d'entre eux a été sacrifié le 4^e jour et *Cox. burnetii* a été mise en évidence dans le foie et la rate. Le sang du second veau prélevé le 4^e jour contenait la rickettsie. Un nouvel échantillon de sang prélevé le 11^e jour, renfermait les anticorps spécifiques.

Les auteurs ont placé sur les oreilles du second veau et en même temps que l'inoculation, des larves de *Boophilus microplus*. Seules les larves placées sur l'une des deux oreilles ont été trouvées infectées.

ORMSBEE injecte dans la mamelle par le canal du trayon de 2 vaches au 2^e et 3^e mois de leur lactation, une culture de *C. burnetii* sur embryon de poulet. Il a imposé témoin avec un œuf non inoculé, toutes deux font une réaction locale due à la substance étrangère, avec retour rapide à la normale.

G. BLANC et Coll. [38] ont inoculé sous la peau deux génisses et un taurillon qui ont réagi par une élévation thermique

dépassant 40° C. Leur sang était virulent pour le cobaye pendant la période fébrile. Cette infection a été accompagnée par l'apparition d'agglutinines dans le sang.

Les auteurs américains PARKER et Coll. [248] inoculent des bovins par les voies nasale, veineuse, intra-vaginale ou orale sans pouvoir réaliser l'infection expérimentale, même en employant de fortes doses de virus. Le contrôle de l'infection a été fait par des épreuves sérologiques, effectuées sur le sang de cobayes, ayant reçu eux-mêmes les sécrétions, excréments ou prélèvements divers provenant de bovins. Par la suite, on a essayé la voie intra-mammaire. Mais si l'agent infectieux était bien retrouvé dans le lait des quartiers inoculés, les autres sécrétions restaient stériles et non infectantes pour le cobaye.

Dans une première série d'expériences, les auteurs inoculent deux vaches laitières, la première uniquement par le canal galactophore d'un quartier, la seconde par inoculation intra-mammaire d'un quartier, par le canal galactophore du 2^e quartier et par la voie sous-cutanée du 3^e quartier. Chaque quartier inoculé a reçu une suspension saline de culture de *C. burnetii* sur embryon de poulet titrant 5.000.000 doses infectantes-cobaye.

Les animaux n'ont pas présenté de réaction fébrile.

Chez les deux vaches, les quartiers inoculés par le conduit galactophore ont excrété dans le lait *Cox. burnetii* pendant 48 et 17 jours respectivement.

Chez la seconde vache, le quartier inoculé directement dans la parenchyme mammaire, a excrété dans le lait l'agent de la Q-Fever pendant 200 jours; tandis que le lait du quartier inoculé sous la peau resta avirulent.

Le sang, les fecès, l'urine et les lavages des narines de ces vaches n'ont pas été infectants.

La vache qui a excrété longtemps dans son lait *Cox. burnetii* présentait également longtemps, dans son sérum, les anticorps spécifiques. Chez l'autre vache, les anticorps n'étaient plus significatifs après 60 jours.

Dans une deuxième expérience, une vache a été inoculée in-utero avec un mélange de 10 cc. d'une suspension de culture de *Cox. burnetii* sur membrane chorio-allantoïdienne d'embryon de poulet titrant 1.000.000 doses infectantes-cobaye par centimètre cube et un 1 cc. de sperme.

L'inoculation a déterminé la sortie du germe dans un quar-

tier à l'exclusion des trois autres. Le sang est demeuré avirulent. L'urine a été infectante pendant les premiers jours après l'inoculation et on pense que dans ce cas, il y a eu contamination par le méat urinaire. Les sensibilisatrices ont fait leur apparition dans le sang le 9^e jour après l'inoculation. On ignore comment la mamelle a pu être infectée.

Dans une autre expérience, les auteurs inoculent 4 vaches laitières par les canaux galactophores de deux quartiers de chaque mamelle avec une suspension de culture de *Cox. burnetii* sur membrane chorio-allantoïdienne de l'embryon de poulet. Chaque quartier a reçu 500.000.000 doses infectantes-cobaye. Ils imposent témoins à 2 vaches laitières inoculées de la même façon que les précédentes, mais avec du sac vitellin normal.

Les 4 premières vaches ont été sacrifiées successivement le 5^e, 11^e, 22^e et 63^e jours après l'inoculation.

Coxiella burnetii provoqua chez les animaux inoculés une mammite aiguë accompagnée d'une réaction générale de l'organisme. La mamelle était enflée, œdématisée, chaude, douloureuse à la palpation. Les ganglions rétromammaires étaient hypertrophiés.

Les animaux réagirent par une élévation de la température, un léger larmolement, du jetage, un appétit capricieux, de l'abattement, de l'inrumination, de la tachycardie et de la polypnée accompagnée de râles à l'auscultation.

Du point de vue hématologique, on notait une augmentation des polynucléaires.

L'analyse d'urine n'a rien révélé d'anormal.

La mammite aiguë sans changer le pH du lait a fait diminuer sa quantité ainsi que le lactose.

Chez les quatre vaches, le sang était virulent pendant les cinq premiers jours après l'inoculation, mais pas après. Leur lait resta infectant jusqu'au jour de leur sacrifice. Chez la vache tuée le 63^e jour, un des quartiers non inoculé devient excréteur le 7^e jour, chez celle sacrifiée le 5^e jour après l'inoculation, tous les organes étaient infectants pour le cobaye, puis-que jusqu'à ce jour, le sang était virulent.

Chez la vache abattue le 11^e jour, seuls les poumons, le foie, la rate, les ganglions lymphatiques rétromammaires et le parenchyme des quartiers inoculés étaient virulents.

A l'autopsie de la vache sacrifiée le 5^e jour, les quartiers inoculés étaient très œdématisés, on notait un abondant liquide séreux sous la peau de la mamelle et une adénopathie satellite des ganglions rétro-mammaires.

Les animaux abattus les 11^e et 22^e jours après l'inoculation, présentaient une adénopathie du ganglion rétro-mammaire du côté inoculé.

Chez la vache sacrifiée le 63^e jour, ayant fait une infection spontanée du quartier droit postérieur, les ganglions rétro-mammaires des deux côtés étaient enflammés.

Dans une 4^e série d'expériences, les auteurs infectent deux veaux (l'un de 3 semaines, l'autre âgé de 3 mois), par ingestion de lait virulent. Chacun a reçu 6 litres de lait infecté par jour.

Le veau âgé de 3 mois fait une réaction fébrile le 13^e jour et il a été sacrifié le lendemain. *Cox. burnetii* a été présente dans le sang et le cerveau le 4^e, 6^e et 12^e jour après l'inoculation, dans les fecès le 8^e jour.

En ce qui concerne les tissus, seuls les ganglions prescapulaires et abomasuns [249] étaient virulents.

Le 2^e veau (3 semaines) n'a pas présenté de symptômes cliniques, mais *Cox. burnetii*, a été retrouvé dans son sérum du 4^e au 13^e jour et dans les fecès le 2^e, 6^e, 10^e et 14^e jour.

Dans une 5^e expérience, une génisse a été inoculée par instillation dans l'œil de 100.000.000 doses infectantes-cobaye de la souche Nine-Mile. Les échantillons de sang prélevés à des intervalles variables jusqu'au 30^e jour, se sont montrés avirulents.

L'infection a été mise en évidence par la recherche des sensibilisatrices qui ont fait leur apparition le 7^e jour et étaient présents jusqu'au 94^e jour.

R. A. ORMSBEE [243] a inoculé, dans le canal galacrophore de la mamelle d'une vache 20 cc. d'une suspension à 2,5 p. 100 de membrane vitelline infectée par *C. burnetii*; des membranes vitellines normales du même âge étaient injectées à des animaux témoins. L'infection provoqua les changements suivants de la mamelle : augmentation de l'azote total; de l'azote non caséique, des chlorures de la graisse de beurre; graisses solides et pH inchangé; diminution en caséine, lactose, volume du lait et de l'eau. Pas de changement de l'hémoglobine. Les fluctuations principales disparaissent dans les huit jours qui suivent

l'infection. Des faits analogues, mais de moindre importance et plus transitoires, ont été constatés chez les vaches recevant la suspension vitelline non infectée.

Ces modifications diffèrent de celles constatées au cours des mammites bactériennes chroniques où la graisse de beurre et les graisses solides sont plus concentrées.

H. G. MOENNER et D. B. LACKMAN [232] soumettent cinq vaches à la contagion répétée par *Cox. burnetii* en trempant leurs trayons dans du lait infecté. Les animaux ne contractent pas l'infection. Ces mêmes vaches furent ensuite soumises dans les mêmes conditions à une infection mixte par *Cox. burnetii* et *streptococcus agalaxiae*.

Trois sujets sur cinq contractèrent une mammite à streptocoque, mais toutes demeurèrent réfractaires à la Q-Fever.

Ces résultats indiquent que dans un troupeau de vaches laitières, la contamination naturelle par la Q-Fever ne se réalise pas par la voie du trayon.

G. STOENNER et Coll. [306] tentent l'infection des bovins par voie intra-dermique. Ils inoculent dans le derme d'une vache en gestation, 1 cc. de culture sur sac embryonnaire; ils réalisent ainsi une infection clinique caractérisée par de la fièvre, un état dépressif et de l'anorexie avec localement une lésion au point d'inoculation; la rickettsie a été retrouvée, non seulement dans le sang, mais dans le lait de chaque quartier où elle s'est maintenue pendant 15 jours. Le sujet a avorté 60 jours après l'infection expérimentale, le placenta et le sang renfermaient le virus, l'urine est particulièrement infectante pendant les 15 premiers jours, alors que les fecès sont constamment négatifs à cet égard.

Il est certain que l'on assiste à une prolifération rapide des rickettsies au point d'inoculation avec dissémination secondaire dans tout l'organisme par la circulation, mais il est difficile d'expliquer la localisation momentanée à la glande mammaire dans le cas précédent.

Il semble en définitive, difficile d'apprécier les résultats de ces essais. Des doses massives de produits virulents ont été employées et leur importance a pu jouer dans l'évolution ultérieure de la maladie expérimentale.

Malgré la régularité de l'infection par le canal du trayon, il est peu probable que le germe pénètre spontanément par

cette voie. L'infection qui suit l'inoculation intra-dermique génitale ou respiratoire indique plutôt qu'il s'agit d'une localisation d'origine hématogène.

La localisation dans la mamelle et dans l'utérus suggère une comparaison de cette affection avec la brucellose. Dans les deux cas en effet, l'infection expérimentale des gestantes détermine des localisations placentaires, utérine et mammaire.

Dromadaire

G. BLANC et Coll. [38] inoculent un chamelon (= c. dromedarius) par voie sous cutanée à l'encolure, à l'aide de 15 cc. d'une suspension virulente constituée par le broyat de 100 rhipicephalus, infectés où se rencontrent d'innombrables rickettsies. L'animal réagit par une forte poussée de température qui dura 3 jours.

A l'acmé de la fièvre (41°) le virus ne peut-être isolé du sang.

Au deuxième jour, une seconde inoculation de sang au cobaye donna une réaction douteuse.

La réaction d'agglutination décèle la présence d'agglutinines dans le sang et l'animal réagit au 1/60 le 18^e jour.

La réaction de déviation du complément est légèrement positive au vingt-cinquième jour, elle l'est encore au quarante-sixième jour et atteint son maximum au trente-deuxième jour.

Equidés

CAMINOPETROS a inoculé 2 chevaux et 2 mulets avec le sang virulent des chevreaux infectés, sous la conjonctive de la paupière supérieure.

Les animaux font une réaction fébrile intense avec réaction locale de la conjonctive qui a duré 6 à 8 jours. Le sang était virulent pour le cobaye mais il ne contenait pas d'anticorps. Dès expériences ultérieures du même auteur démontrent que l'âne est très sensible peut être autant que la chèvre.

Chiens

J. CAMINOPETROS a inoculé avec du sang virulent des chevreaux infectés, 4 chiens par voie sous-cutanée et deux chiens par la voie sous-conjonctivale.

Les animaux réagissent avec une réaction fébrile passagère sans réaction locale. Le sang de ces animaux n'a pas infecté le cobaye, mais il était porteur d'anticorps spécifiques.

BLANC et COLL. [38] inoculent deux chiens avec des broyats de tiques infectées et observent une réaction fébrile sans autre symptôme. Ils démontrent en plus la virulence du sang pendant la réaction fébrile tout au moins.

Chez le premier chien, la réaction d'agglutination suivie pendant cent-six jours, était positive au 1/10 le soixante-deuxième jour, elle l'était encore au 1/5 le quatre-vingt-onzième jour.

Chat

J. CAMINOPETROS a inoculé des chats de la même manière que chez les chiens. Ces animaux n'ont présenté ni réaction locale, ni générale. Les prélèvements de sang n'ont pas infecté le cobaye, mais renfermaient les anticorps spécifiques.

J. H. GILESPIE et J. A. BAKER [41] démontrent ensuite que le chat peut être infecté par *C. burnetii* après inoculation sous-cutanée, par voie digestive et par contact. La plupart des chats inoculés par voie sous-cutanée présentent de la fièvre, une perte de l'appétit et un état léthargique, débutant deux jours après l'inoculation et se maintenant pendant trois jours, tandis que les sujets infectés par les autres voies, ne montraient aucun symptôme de maladie. Le germe fut retrouvé dans le sang de quelques chats pendant un mois après l'inoculation et dans l'urine, pendant deux mois. Tous les chats infectés, à l'exception d'un seul, possédaient des agglutinines sériques ou des anticorps fixant le complément.

Ces expériences tendent à démontrer que le chat peut être un facteur de diffusion de la Q-Fever.

Porc

Les auteurs australiens [249] n'ont pas pu infecter le porc. J. CAMINOPETROS a inoculé un porc par instillation nasale et deux autres par voie intra-pulmonaire. Il ne rapporte pas les résultats obtenus.

Oiseaux

PARKER et Coll. [249] inoculent des poulets par les voies sous-cutanée, intra-péritonéale, intra-veineuse.

La rate de la poule inoculée par voie sous-cutanée, le foie de celle inoculée par la voie intra-péritonéale et enfin le sang, le foie, les ovaires, les reins et les testicules des poulets inoculés par la voie intra-veineuse, étaient infectants pour le cobaye.

Parmi les oiseaux de cage, c'est le petit perroquet qui semble le plus sensible.

B. BABUDIERI et C. MOSCOVICI [13] inoculent une oie, des dindons, des canards et des pigeons par voie intra-péritonéale avec une suspension de *C. burnetii*. Un mois après, l'oie et cinq pigeons ont présenté une réaction de fixation du complément positive à 1/16. Douze pigeons, quatre moineaux et cinq chardonnerets (*chrysomitris spinus*) ont reçu les rickettsies par voie orale. Quinze jours après, seul un pigeon avait une réaction supérieure à 1/16, trois une réaction de 1/4 à 1/8, huit une réaction négative. Les anticorps recherchés à nouveau le 20^e, puis le 40^e jour, avaient, soit augmenté, soit diminué. Des rickettsies étaient présentes dans le rein des pigeons infectés (voie orale ou péritonéale) bien qu'ils n'aient eu qu'une réaction sérologique transitoirement positive. Le rein des moineaux hébergeaient également *C. burnetii*. Dans une région naturellement indemne, pigeons, poules, oies, canards et dindons étaient négatifs, tandis que les réponses sérologiques des pigeons et d'oies provenant de régions infectées étaient positives (1/8 à 1/64). Ainsi est mis en évidence le rôle possible des oiseaux dans la transmission de la Q-Fever.

Cobaye

Expérimentalement, les cobayes peuvent être infectés par les voies : intra-pulmonaire, intra-péritonéale, intra-cérébrale, sous-cutanée. Dans ce dernier cas, il faut que la souche soit suffisamment exaltée pour pouvoir transmettre l'infection [188].

Suivant la richesse du produit en virus, le cobaye après une incubation qui est en moyenne de 10 jours, développe une importante réaction fébrile (40° 5-41° 5) qui dure 1 à 6 jours sans symptomatologie précise [230].

Le sang du cobaye prélevé par ponction intra-cardiaque pendant la période fébrile se montre virulent par inoculation à un cobaye neuf [188].

Très souvent, les cobayes très amaigris finissent par mourir. L'instillation nasale provoque chez le cobaye une infection inapparente.

A l'autopsie d'un cobaye sacrifié vers la fin de la période fébrile, on note dans le parenchyme pulmonaire des formations nodulaires de la grosseur d'un grain de mil brillantes que l'on rencontre aussi au niveau du péricarde des cobayes qui ont subi la ponction cardiaque. Cependant les altérations péricardiques sont dues à la ponction du cœur, car elles n'apparaissent jamais chez les cobayes non ponctionnés [188].

La splénomégalie est toujours importante, elle s'accompagne d'un très important exsudat.

D'autre part, un signe sur lequel il faut insister, est la fréquence des adhérences péritonéales, signe critère de la Q-Fever [149]. Il faut donc se méfier des perforations possibles avec le thermomètre par prise de température et utiliser un thermomètre par animal à cause des contaminations possibles.

Il n'y a pas de signe NEILL-MOOSER (grossissement du scrotum).

Chez les cobayes infectés par la souche « Grottazzolina » de Cox. burnetii [225] on constate d'abord une leucopénie avec lymphocytose relative, qui augmente dans les jours suivants l'inoculation. Dans la moelle, aucun signe de souffrance, de la série rouge, des megacaryocytes et des éléments du stroma. Pour la série blanche, on note un léger blocage de la maturation des métamyélocytes neutrophiles, un retard dans la mise en circulation des éléments mûrs, un retard à peine accentué de la prolifération des myélocytes, l'absence de modifications des éosinophiles.

Chez les cobayes, une première atteinte confère une immunité d'au moins 6 mois [290] et leur sérum renferme des agglutinines et des sensibilisatrices spécifiques.

Souris

C'est surtout la jeune souris qu'il faut employer [149]. Suivant la souche et la dose du virus injectée, la souris présente après une incubation de 10-12 jours, une forte élévation thermi-

que avec une symptomatologie fruste L'hyperthermie n'est pas constante et ne peut constituer un signe important d'infection à *C. burnetii* comme dans le cas du cobaye. En effet, BABUDIERI [11] a constaté des cas d'infection à *Cox. burnetii* sans fièvre comme aussi des réactions fébriles non spécifiques. L'hyperthermie présentée par la souris, ne peut donc être considérée comme indice de l'infection à *C. burnetii* que dans le cas où les réactions sérologiques pratiquées 25 à 30 jours après l'inoculation seraient positives à l'égard du même germe.

A l'autopsie d'une souris sacrifiée pendant l'acmé fébrile, on note une splénite et une périsplénite caractéristiques de la Q-Fever. La rate est très volumineuse, hypertrophiée, congestionnée. Elle a une surface opaque quelquefois grisâtre et très friable. Parfois on note la rupture spontanée de la rate chez la souris. Dans des cas rares, en plus des altérations spléniques, on a des localisations pleuro-pulmonaires. Dans ce cas, il y a l'hépatisation d'une grande partie du poumon et présence d'un exsudat sanguin dans la cavité pleuro-péritonéale.

La recherche de la Rickettsie dans les organes de la souris donne rarement de résultats positifs, sauf dans les cas de localisation pleuro-pulmonaires avec sérosités pleuro-péritonéales où les rickettsies sont abondantes [11]. Au contraire, dans la rate, c'est plus difficile de mettre en évidence la rickettsie, mais comme les complications pulmonaires sont rares, on recherchera *Cox. burnetii* dans cet organe. On trouvera donc les rickettsies avec leurs différentes variétés morphologiques, éléments courts et quelques éléments très longs filamenteux véritablement capillaires [149]. Toutefois, dans ce cas, il faut éviter de confondre *C. burnetii* avec les corps de Foa Kurloff, qui parfois ressemblent à des cellules pleines de rickettsies [11].

R. DE MATTIA et G. C. ANGELA [225] inoculent des souris par voie nasale avec deux souches de *C. burnetii* « Grottazzolina » et « Bangui » et constatent que les foyers hémorragiques pulmonaires augmentent jusqu'au 10^e jour. L'examen du liquide de lavage trachéal est négatif, avant le 6^e ou 10^e jour. On observe alors des lymphocytes, des cellules alvéolaires, des macrophages et des histiocytes et dans ces derniers éléments, des rickettsies qui peuvent être aussi extra-cellulaires. Si l'on fait un témoin avec un virus grippal (P. R. 8.), on observe, dès le 2^e jour, des modifications et au 3^e jour dans les vacuolles, de

nombreuses granules très petites se colorant en rouge par la technique de Macchiavello, assez abondantes, au point de pouvoir déterminer la rupture de la cellule.

R. DE MARTIA et Coll. [223] en recherchant le pouvoir infectant des organes des souris inoculées avec *C. burnetii*, constatent qu'après inoculation nasale et intra-péritonéale, les rickettsies sont présentes pendant un certain temps dans la rate et le rein, moins longtemps dans le testicule et le foie. Dans l'urine, elles se maintiennent moins longtemps que dans le rein; il en est de même pour les fécès et la bile. Après introduction par voie cardiaque ou cérébrale la diffusion dans tous les organes est rapide et générale. On constate une certaine période de latence pour la voie cérébrale. Il y a transmission placentaire de l'infection qui peut provoquer l'avortement des souris pleines.

Lapin

Le lapin est moins sensible que le cobaye et la souris. L'infection se manifeste dans cette espèce par une réaction fébrile éphémère. Le virus passe dans le sang pendant la réaction fébrile comme dans les autres espèces.

Spermophile

Le spermophile se montre plus sensible que le cobaye. L'inoculation par les voies sous-cutanée, intra-péritonéale, intra-pulmonaire, provoque chez cet animal après incubation de 12 à 14 jours une forte réaction fébrile qui dure 4 à 5 jours. D'autre part, l'instillation du virus dans les cavités nasales du spermophile produit les mêmes effets que par les autres voies citées, tandis que le cobaye comme nous l'avons signalé, inoculé par cette voie, ne développe qu'une infection inapparente. Le système respiratoire du spermophile est donc plus sensible que celui du cobaye à l'infection par *C. burnetii*.

Homme

ANON [7] fait ingérer à 11 personnes volontaires un repas infecté de *C. burnetii*. Uniquement 2 de ces individus présentent dans leur sérum des sensibilisatrices.

Vingt-neuf personnes inoculées par voie intra-dermique manifestent toutes des signes de maladie. Les sujets réagissent

par la formation d'une papule au point d'inoculation, une douleur intense des ganglions lymphatiques, et une élévation de la température. Les anticorps ont pu être détectés après le 12^e jour.

Des 10 volontaires inoculés par instillation nasale, seulement deux ont présenté dans leur sérum des anticorps respectivement après le 23^e et 29^e jour.

3° POUVOIR ANTIGÈNE DE COXIELLA BURNETII

Coxiella burnetii est douée de pouvoir antigène. Dans tous les cas, qu'il s'agisse de la maladie humaine ou de l'infection animale, que la maladie soit déclarée ou que l'infection reste cliniquement latente, il apparaît dans le sérum des sujets infectés des anticorps spécifiques, permettant de déceler l'infection au moyen des réactions sérologiques.

Agglutinines : Séro-agglutination.

Sensibilisatrices : Déviation du complément.

La constitution antigénique de *C. burnetii* est totalement différente de celle des autres rickettsies et il n'y a pas de parenté sérologique [144].

Il est donc intéressant d'observer que par les épreuves de saturation des agglutinines et par la réaction de fixation de l'alexine on peut distinguer *Cox. burnetii* des autres rickettsies pathogènes pour l'homme.

Par ailleurs, *Cox. burnetii* n'a aucune communauté antigénique avec aucune souche de proteus (différence avec *Rickettsia Prowazeki*; impossibilité de pratiquer la réaction Weil-Félix).

4° POUVOIR IMMUNIGÈNE DE *C. BURNETII*

Cox. burnetii confère chez les sujets infectés, l'installation d'une très forte immunité, qu'il s'agisse de l'homme ou des animaux, de l'infection naturelle ou expérimentale.

L'immunité acquise est très longue; chez l'homme il semble qu'elle dure plusieurs années, même toute la vie [188].

A côté du pouvoir protecteur, Victor et Coll. [321] signalent l'existence d'un pouvoir opsonisant bien marqué chez les sujets immunisés, ce qui permet le dépistage de l'infection par l'index opsonique.

L'injection de l'antigène de *Cox. burnetii* dans le derme ou sous la peau des sujets ayant fait une infection contrôlée par la séro-agglutination des rickettsies et la déviation du complément provoque des réactions locales du type allergique sans réaction générale. Ces réactions représentent des tests d'immunité, puisque de tels sujets sont immuns vis-à-vis des infections expérimentales [143]. Il ne s'agit donc pas de l'allergie vraie.

VI. — Rapports entre *Cox. Burnetii* et les autres virus.

L'agent causal de la Q-Fever par ses caractères morphologiques et tinctoriaux se rapproche des rickettsies. Cependant, il diffère d'elles par sa grande résistance, sa petitesse, sa filtrabilité, et de ce fait, il a été rangé dans un genre particulier, genre « *Coxiella* », en l'honneur de H. C. Cox. qui l'a très bien étudié [27].

Les propriétés physiques, chimiques et biochimiques rapprochent *Cox. burnetii* des ultra-virus. Cependant le germe est sensible à certains antibiotiques, tandis que les ultra-virus ne le sont pas.

Les formes L des bactéries présentent certaines analogies avec le germe [340]. Elles ont comme caractères communs, la morphologie des corps élémentaires, leur taille et leur composition chimique en particulier, leur teneur en acides nucléiques [340]. La différence fondamentale réside dans le fait que les formes L des bactéries quoique assez exigeantes au point de vue métabolique, sont cultivables sur les milieux artificiels, alors que *Cox. burnetii* semble être un parasite obligatoire des cellules vivantes.

L'intérêt de cet élément réside aussi dans le fait que cette très petite rickettsie diffère seulement par quelques caractères d'un autre élément pathogène du genre « *Myagawanella* » et où figure l'agent de la Psittacose-Ornithose, autre maladie de l'homme et des oiseaux.

Par son épidémiologie, *Cox. burnetii* est également peu éloignée de *brucella melitensis* et de *B. abortus*. Elle a en commun avec ces deux germes, l'un si proche des Rickettsies, l'autre bactérie véritable, de pouvoir se transmettre directement

de l'animal à l'animal et de l'animal à l'homme sans intermédiaire de parasites.

Au Congrès International de Médecine Vétérinaire, tenu en 1944 à Giesen, SUREYYA RYGUN aurait prétendu l'unicité de la Q-Fever et de la pleuro-pneumonie contagieuse des chèvres [272, 154].

PAYZIN [272, 154] a examiné le sérum de plusieurs chèvres artificiellement infectées de pleuro-pneumonie contagieuse ou immunisées contre cette maladie. Aucun de ces sérums n'a pas dévié le complément à l'égard de *C. burnetii*. Des cobayes inoculés avec du matériel virulent prélevé sur des chèvres atteintes de pleuro-pneumonie contagieuse, n'ont présenté aucun signe de Q-Fever. L'auteur ne trouve aucune relation entre ces deux maladies.

ETUDE CLINIQUE

LA Q-FEVER CHEZ L'HOMME

I. — Formes apparentes.

Chez l'homme la Q-Fever est une maladie fébrile, aiguë, évoluant classiquement avec des symptômes de pneumonie ou de broncho-pneumonie associés avec des troubles nerveux. Cependant la maladie peut aussi évoluer sous la forme inapparente.

INCUBATION.

La période d'incubation varie entre 11 et 26 jours.

PÉRIODE D'INVASION.

Dans tous les cas, le début est brutal, sensation de froid, de malaise, anorexie, un douloureux mal de tête décrit en allemand, de façon très appropriée par le mot qui signifie « mal de tête torturant », douleur dans le dos et dans les jambes avec état fébrile : 39°-40°.

Dans les 24 heures qui suivent, la maladie prend une certaine acuité et présente des aspects divers suivant les cas.

FORMES PULMONAIRES.

1° *Forme pseudo-grippale bénigne.*

On pense que l'infection est contractée dans ce cas par une voie autre que la voie respiratoire [1]. Elle est caractérisée par de la fièvre, des maux de tête, une congestion des conjonctives, la langue est recouverte d'un enduit saburral, sueurs abondantes. La constipation est généralement de règle. Les nausées et

les vomissements sont fréquents. La maladie dure de 6 à 9 jours dans les formes moyennes, avec chute rapide de la température en lysis. Le pouls est généralement dissocié. La rate peut être hypertrophiée. L'examen radioscopique des champs pulmonaires montre une condensation.

Sur les clichés radiologiques, on constate des infiltrats mal limités siégeant de préférence aux lobes inférieurs et de résorption lente.

Ces symptômes pulmonaires étaient passés inaperçus dans les premières observations australiennes ou manquaient.

Enfin du point de vue hématologique, il y a une leucopénie avec tendance à la lymphocytose.

La guérison est observée rapidement, et après une semaine de repos, le malade peut reprendre son travail.

2° Forme Pneumonique sévère.

Le malade est somnolent avec état typhique. A l'auscultation, on constate des râles fins, nettement localisés et quelquefois un frottement pleural. Il y a de véritables formes pneumoniques. On peut constater aussi de l'albuminurie. Certaines de ces formes peuvent se prolonger jusqu'à 17 et 21 jours, simulant un typhus murin.

Cependant l'évolution fatale est exceptionnelle; il n'a pas été rapporté jusqu'à présent beaucoup de cas mortels. Cette terminaison ne survient que sur des sujets tarés. Toutefois, la maladie est très déprimante dans les formes graves et la convalescence est longue.

P. GIROUD a constaté des rechutes jusqu'à la 9^e semaine. L'auteur signale aussi une rechute survenue 2 ans après la première atteinte [149]. Ce fait semble étonnant, car Cox. Burnetii est un bon antigène, et l'immunité qui s'installe après infection est très solide. Des renseignements complémentaires à ce sujet sont donc nécessaires.

FORMES EXTRA-PULMONAIRES.

A côté des formes pulmonaires pures, on note des complications extra-pulmonaires dues à Cox. Burnetii.

On a signalé des formes nerveuses avec des foyers cérébraux d'hémorragie périvasculaire et thrombose des capillaires.

des myocardites, des phlébites, des formes testiculaires avec nodule inflammatoire du testicule accompagnées de thrombose des petits vaisseaux [11].

H. BAYLON et Coll. [20] signalent un sujet en état d'insuffisance cardiaque précoce, qui présenta une artérite radiale aiguë avec poussée d'endocardite. Les auteurs pensent à une infection typhique épidémique ancienne non diagnostiquée. Ce sujet, en effet, avait un test de séro-protection positif pour le typhus épidémique, mais il présenta aussi une réaction fortement positive pour *Cox. burnetii* à 1/1280.

Sous l'influence de l'auréomycine, la terramycine et la chloromycétine, on voit la fièvre disparaître et le taux de la réaction pour la Q-Fever tomber à 1/20. Les auteurs concluent à une infection à *Cox. burnetii*.

A. VACHON et J. GARIN [318] rapportent 3 cas d'hépatites ictérigènes aiguës infectieuses avec séro-agglutination positive pour *Cox. burnetii*. Un cobaye, inoculé avec le sang de ces malades, a eu une réaction positive.

J. CAMINOPETROS, cite une forme paraplégique de même que BABUDIERI [188, 11]. SIEGERT R. et coll. [291] décrivent des formes encéphalitiques.

P. LE GAC et P. GIROUD [131], en Afrique équatoriale Française, isolent 3 souches de *Cox. burnetii* authentiques de cas de fièvre exanthématique s'accompagnant de phénomènes pulmonaires. Les souches provoquent chez le singe une maladie souvent mortelle, s'accompagnant d'éruption, comme la maladie humaine.

LE GAC P. et coll. [133] observent une épidémie familiale de rickettsiose vésiculeuse. Les sujets atteints réagissent aux deux antigènes : *Rickettsia akari* et *Cox. burnetii*.

FORMES INAPPARENTES.

L'étude sérologique des contacts des sujets infectés a mis en évidence de véritables formes inapparentes [149, 188].

LA Q-FEVER CHEZ LES ANIMAUX

Dans les conditions naturelles *Cox. Burnetii*, ne détermine que rarement une infection clinique apparente chez les animaux. Dans l'immense majorité des cas, l'infection reste cliniquement latente.

Nous envisagerons successivement d'une part, les formes cliniques apparentes, d'autre part, l'infection inapparente chez nos animaux domestiques ainsi que chez les oiseaux.

I. — Formes apparentes.

1° FORMES BRONCHOPULMONAIRE.

Petits ruminants :

J. CAMINOPETROS [62] a observé la maladie chez une chèvre en lactation qui avait présenté spontanément une broncho-pneumonie grave, après avoir été mise en contact pendant quelques jours avec des chèvres expérimentalement infectées par *Cox. Burnetii*. Le lait de cette chèvre renfermait l'agent causal dès la fin de la maladie et pendant toute la lactation. La preuve en fut faite par l'inoculation du lait au cobaye.

Le même auteur [188] observa ensuite des cas de broncho-pneumonie infectieuse à *Cox. burnetii* dans les troupeaux de chèvres de Malte et des moutons laitiers de Chios dans les environs d'Athènes.

Ces troupeaux, stationnaient au voisinage des habitations de nombreuses unités britanniques, parmi lesquelles, des cas de maladie furent signalés auparavant. Toutes ces chèvres et brebis ont excreté *Cox. burnetii* dans leur lait pendant toute la période de la lactation, les brebis ont présenté des mammites et leur sécrétion lactée a été arrêtée. Chez les chèvres, la sécrétion lactée n'a subi qu'une légère baisse au cours de la maladie.

Une brebis est morte de broncho-pneumonie. A l'autopsie, on releva des lésions d'hépatisation pulmonaire en foyers très étendus et beaucoup d'épanchement pleural. On notait aussi de la splénomégalie assez marquée. J. CAMINOPETROS et E. MAT-

THEAKIS après une enquête conduite par eux décelèrent dans ces mêmes troupeaux beaucoup d'animaux porteurs de *Coxiella burnetii* et excrétaient celle-ci dans leur lait [60].

CAPORALE [67, 154], dans une communication faite au IV^e Congrès de la Société Vétérinaire de *Miian*, rapporte des cas de broncho-pneumonie à *Cox. Burnetii* observés chez les petits ruminants en Italie.

Le même auteur signale [280] une brebis hébergeant *Cox. burnetii* dans les enveloppes placentaires et déviant le complément vis-à-vis du même germe, qui deux jours après l'agnelage, présenta de la toux et de la dyspnée.

D'après les renseignements que nous possédons de la Grèce voici le tableau symptomatique de la broncho-pneumonie des chèvres et des moutons à *Cox. burnetii* :

Au début on note une forte hyperthermie 41°-42°, des frissons, inappétence complète, congestion des muqueuses, abattement général, prostration.

On signale aussi de la dyspnée, une toux sèche, persistante, très caractéristique surtout chez la chèvre, accompagnée ensuite d'une expectoration bien marquée, surtout chez le mouton.

Si la femelle est en gestation, elle avorte, la sécrétion lactée est arrêtée ou diminuée (surtout chez les moutons).

A l'auscultation, on entend des râles disséminés et sur les clichés radiologiques, on note des foyers congestifs des poumons.

La maladie évolue pendant 10 à 15 jours vers la guérison, mais la convalescence est longue.

La température reste élevée pendant toute l'évolution de la maladie et tombe en lysis.

La mort est rare; elle ne survient que chez les animaux débilités ou atteints d'autres maladies.

Bovins.

Pour les bovins les cas constatés sont moins précis. Nous signalons cependant qu'au cours d'une épidémie humaine de Q-Fever au Nord-Würtemberg, dont l'origine a été rapportée au bœuf et à la chèvre par O. C. BAURLE [280] l'auteur a observé chez le bœuf deux cas de pneumonie atypique, tenace, fébrile, ayant nécessité l'abatage par suite de l'amaigrissement rapide des animaux. On a noté l'insuccès complet des sulfami-

des et de la pénicilline. A l'autopsie de ces derniers, on notait une bronchopneumonie catarrhale des lobes antérieurs avec hypertrophie ganglionnaire correspondante.

La tuberculation de ces animaux avait été négative. L'auteur a effectué la déviation du complément sur le sang des vaches et boucs de la région de l'épidémie et décelé des animaux séro-positifs à l'égard de *Cox. burnetii*.

G. CAPORALE [280] cite certains cas de transmission de la Q-Fever à l'homme, au moment de la mise-bas des vaches et des brebis infectées, et signale également qu'une de ces vaches a présenté des signes de broncho-pneumonie.

2° FORME GÉNITALE.

G. KILCHSPERGER et G. WIESMANN [193] signalent une enzootie d'avortement infectieux, chez 102 chèvres, sur 263 d'un troupeau en Suisse. Au début les auteurs ont cru avoir à faire à une infection brucellique. En examinant au microscope un enduit d'enveloppes placentaires, ils constatent un assez grand nombre de petites micro-organismes colorées par la méthode de Kösters. Les auteurs ont inoculé des cobayes avec le contenu stomacal des fœtus et des tissus placentaires. Les cobayes ne développent pas d'infection brucellique et le test d'agglutination pratiqué sur leur sérum était négatif à l'égard de cette infection, de même que pour 15 échantillons de sérum sanguin et 11 de lait de chèvres ayant avorté.

Le sérum sanguin des cobayes a donné des réactions d'agglutination positives à l'égard de l'antigène de *Cox. burnetii* ainsi que pour le sérum de 9 chèvres, un de bouc, et 2 de vaches.

Des cobayes inoculés avec du lait des chèvres avortées n'ont présenté aucune réaction fébrile et leur sérum était négatif à l'égard de la Q-Fever.

Les auteurs considèrent ces accidents comme étant causés par *Cox. burnetii*.

E. WIESMANN [326] signale que dans l'Engardine, une épidémie de Q-Fever chez l'homme s'est accompagnée d'avortement infectieux à *Cox. burnetii* chez les brebis.

G. CAPORALE [66], rapporte des observations de cas d'avortements en Italie.

En Grèce, CAMINCPETROS [188] a observé des cas d'avorte-

ment chez les chèvres et les brebis atteintes de broncho-pneumonie à *Cox. burnetii*. Dans ce cas, c'est la broncho-pneumonie qui a causé l'avortement et non une action pathogène de la rickettsie. En effet, l'auteur a inoculé des prélèvements de tissu d'avortons et leurs enveloppes placentaires à des cobayes qui n'ont pas réagi ni cliniquement, ni sérologiquement [188]. D'autre part, chez une brebis morte de broncho-pneumonie pendant la gestation, l'auteur a prélevé des fragments de viscères de l'embryon et de placenta et les inocula au cobaye. La réponse du cobaye a été négative.

Chez un chevreau, né de mère malade et mort peu de jours après sa naissance, le virus ne put être décelé. Par contre, chez les chevreaux qui survirent et têtèrent leurs mères infectées, il apparut du huitième au dixième jour après la naissance, une fièvre élevée.

3° FORME MAMMAIRE.

CAMINOPETROS [60, 62] a observé chez une brebis atteinte de bronchopneumonie infectieuse à *Cox. burnetii*, une inflammation circonscrite et éphémère des mamelles, mais il n'a jamais pu déceler dans le lait de cet animal, la présence de micro-organismes autres que *Cox. burnetii*, soit par culture du lait, soit par son inoculation au cobaye. Les observations relatives, des autres auteurs ont le même caractère douteux. D'autre part, l'infection expérimentale n'a jamais provoqué jusqu'à présent de mammite spécifique à *Cox. burnetii* chez la brebis.

4° CONJONCTIVITES, OPHTALMIES :

BABUDIERI [11] a mentionné la possibilité que *Cox. burnetii* pourrait être responsable de certaines conjonctivites chez les ovins et MIRRI, parle aussi d'une fluxion périodique des Équidés.

En ce qui concerne les conjonctivites, l'auteur lui-même [11] dit que rien ne lui autorise, pour le moment à confirmer leur existence. D'ailleurs les examens biologiques et sérologiques effectués par l'auteur sur du matériel suspect envoyé par CAPORALE, ont donné des résultats négatifs.

Pour la fluxion périodique des yeux chez les équidés, les auteurs s'orientent actuellement vers les infections leptosporiques. BABUDIERI [11] signale que lui aussi, eut l'occasion de

confirmer dans certains cas, cette étiologie, chose qui est bien normale pour une ophtalmie non récidivante.

Toutefois, il nous semble pour le moment plus loisible avec les auteurs argentins, d'admettre l'existence des facteurs anaphylactisants dans la genèse de la fluxion périodique des yeux chez les équidés plutôt que des leptospires ou des rickettsia.

II. — Infections inapparentes.

C'est aux chercheurs australiens que nous devons les recherches fondamentales concernant la mise en évidence de l'infection inapparente des animaux et des arthropodes.

Avec leurs connaissances sur les maladies rickettsiennes, les travailleurs du Queensland recherchèrent une tique comme vecteur et par un de ces hasards, ils trouvèrent rapidement à la fois un vecteur et un hôte naturel (le Bandicoot).

Les tiques ne représentent pas seulement des vecteurs d'infection. Elles constituent en effet de véritables milieux de culture pour *Cox. burnetii*. Cependant, si les travaux ultérieurs ont diminué l'importance de ces acariens dans la propagation de l'infection, ils n'ont pas altéré du tout la rigueur des observations premières.

Les moyens d'investigation habituels dans les maladies microbiennes et en particulier, les réactions sérologiques permirent la détection de l'infection latente et inapparente chez les animaux domestiques ou sauvages, ainsi que chez l'homme.

L'infection inapparente de nos animaux domestiques constitue un danger imminent et certain pour l'homme.

Dans ce chapitre nous envisagerons en premier lieu l'infection des arthropodes, ensuite nous évoquerons les formes inapparentes de la maladie dans les différentes espèces de mammifères et des oiseaux.

1° L'INFECTION DES ARTHROPODES.

Parmi les arthropodes, plusieurs espèces ont été trouvées spontanément infectées dans la nature.

Les espèces les plus fréquemment infectées, appartiennent à la famille des Ixodidés. A côté de ces acariens on a signalé l'infection chez les poux.

Les Ixodidés

Les Ixodes, acariens connus le plus souvent sous le nom de « tiques » constituent d'excellents réservoirs pour le virus de la Q-Fever.

Cox. burnetii se multiplie considérablement dans l'épithélium intestinal de ces parasites.

La survie de la rickettsie dans le corps des tiques est aussi longue que la vie elle-même de ces acariens. Dans les déjections, elle résiste au moins deux mois.

Dans toutes les espèces de tiques, le virus se transmet par piqûre de stade à stade à des animaux sensibles. Cependant expérimentalement on a mis en évidence dans certaines espèces la transmission transovulaire. Dans ce cas, le virus est donc héréditaire, puisqu'il se transmet par les femelles à leurs œufs.

Les espèces de tiques rencontrées spontanément infectées dans la nature sont les suivantes :

En Australie :

1° *Haemaphysalis humerosa* [298] qui peut s'infecter à tous les stades de son développement et transmettre la maladie par piqûre au stade suivant. Le virus est héréditaire, car les femelles le passent à leurs œufs. Cette tique est surtout un parasite des paramèles et des opossums, on l'a trouvée aussi chez deux espèces de rats, dans le bétail et une fois sur un cheval. On l'a pris également sur l'oiseau « *Eurystomus Orientalis* ».

2° L'infection de *Ixodes holocyclus* [109] a été suspectée par les auteurs australiens. Le virus se transmet chez cette tique de stade à stade par piqûre à des animaux sensibles, mais jamais par la voie héréditaire. Cette tique vit chez le bétail et chez l'homme.

En Amérique :

3° *Dermacentor endersoni* [93, 95] chez qui le virus absorbé par les larves est transmis aux stades suivants de nymphe et d'adulte par piqûre à des animaux sensibles. On a signalé aussi l'infection des œufs par les femelles infectées.

4° *Dermacentor Occidentalis* [86] qui présente les mêmes particularités que *D. endersoni*. De même *D. Venustrus*.

5° *Amblyomma americanum* [250].

6° Larves et nymphe de la tique *Otobius (ornithodorus) megnini*. On n'a pas signalé dans cette espèce la transmission transovulaire [249].

7° *Rhipicephalus sanguineus* [246].

En Europe :

7° *Hyalomma savignyi* en Espagne [104].

8° *Rhipicephalus sanguineus* au Portugal et en Italie [126, 218].

En Afrique :

9° Le grand réservoir de virus en Afrique est constitué par les *Hyalomma*. Le virus se transmet dans cette espèce de stade en stade et par la voie héréditaire.

On a constaté l'infection spontanée chez les variétés suivantes de la tique *Hyalomma* :

H. Savignyi [44, 46], *H. dromedarii* [44], *H. luritanicum* [44], *H. mauritanicum* [42], *H. excavatum* [159], *H. dendritum* [43].

10° *Haemaphysalis leachi* [182].

11° *Amblyomma variegatum* [43].

En Asie :

12° *Ornithodoros lahorensis* [254].

L'expérimentation démontre que d'autres tiques peuvent être infectées par le virus de la Q-Fever et jouer éventuellement un rôle dans l'entretien et la diffusion du contag. C'est ainsi qu'on a pu infecter :

— *Ixodes holocyclus* [303].

— *Boophilus microplus* [109].

-- *Haemaphysalis bispinosa* : l'infection se transmet de stade à stade, mais jamais par la voie héréditaire [299].

— *Ornithodoros hermsi* [54].

- *Ornithodoros moubata* [51] : le virus se transmet de stade à stade par piqûre. L'infection transovulaire a été constatée jusqu'à la deuxième génération.
- *O. erraticus*. Le virus persiste chez cette tique après la mue.
- *O. gurneyi* [299].
- *O. talaje* [180].
- *O. turicata* : qui ne transmet l'infection ni par piqûre, ni héréditairement [96].
- *Amblyonuna cajennense* à l'état larvaire et chez l'adulte, gorgées sur le cobaye expérimentalement infecté, mais l'infection transovulaire n'a pas été constatée [137].

Accessoirement aux ixodes des *thrombicula autumnalis*, gorgés sur des animaux infectés, broyés et inoculés au cobaye ont provoqué la maladie [43].

Les poux

GIRORD et Coll. [147] ont pu mettre en évidence l'antigène de *C. Burnetii* dans les poux prélevés en quantité considérable et inoculés à des cobayes et à des souris. Ces poux provenaient de sujets habitants une colline des environs d'Astrida (Ruanda) où 3 mois auparavant, il y eut une épidémie d'une affection pulmonaire que l'agglutination spécifique et l'isolement d'une souche avaient attribuée à *C. burnetii*.

Expérimentalement, les auteurs nourrissent 250 poux neufs sur des cobayes et sur des souriceaux de 15 jours après une inoculation d'une souche très pathogène de *C. burnetii*. Ces poux sont nourris deux jours de suite sur les animaux infectés, puis après un jour de jeun, sur singe normal. Très rapidement les poux deviennent rouges comme des poux infectés de *R. prowazeki* et meurent vers le 5^e-6^e jour après le repas.

Les poux broyés, vivants ou morts sont très infectants par inoculation au cobaye puisqu'ils peuvent provoquer une maladie sans incubation, ce qui démontre la culture évidente dans le poux; mais fait beaucoup plus important, les déjections sont très infectantes dès le 3^e jour après le repas infectant.

WEYER F. [324] infecte des larves de *Tenebrio molitor*. La croissance importante de *C. burnetii* tuait les larves environ une semaine après l'inoculation. On n'observe aucune croissance de rickettsies extra-cellulaires.

2° L'INFECTION INAPPARENTE DES MAMMIFÈRES ET DES OISEAUX.

Chez les mammifères, toutes les espèces sensibles peuvent présenter des formes inapparentes de la maladie.

Dans les conditions naturelles, c'est sous cette forme que l'on observe presque uniquement la Q-Fever chez nos animaux domestiques.

On emploie comme moyens pour étudier ces formes inapparentes, les réactions sérologiques surtout et le test d'hyper-sensibilité.

Les tableaux suivants, quoique incomplets faute de documents plus précis, nous donnerons les résultats des recherches effectuées dans les différents pays du monde pour détecter les animaux infectés latents et dangereux pour l'homme.

1. — BOVINS

Nombre d'animaux examinés	% Infectés	Méthode employée	Auteur*	Année	Pays
1604	19,20	D. C.	ZAVAGLI	1950	Italie
524	32,00	»	MIRRI	1950	Sicile
71	21,10	»	BABUDIERI		Italie
	30-40 %	»	GALLO		Italie
	6,10	»	DAVOLI et SIGNORINI	1950	Italie
	50,00	A. M.	COUDERT et M ^{me} S. GATE	1951	France
12	8,30	»	P. GIROUD		France
3767	2,10 (6,9 % des Femmes)	D. C. + inoc. au cobaye	SLAVIN	1952	Angleterre
	20,00	D. C.	PINTO, FONSECA et Coll.	1951	Portugal
59	62,7	D. C.	E. WIESMANN	1947-51	Suisse
Plusieurs Milliers	10,00	D. C.	Service N ^o de Santé		Californie du Sud
	5,00	D. C.	»		Californie du Nord
	50,00	A. M.	P. GIROUD et H. YASSEMI	1952	Ruanda
170	17,6	D. C.	PAYZIN	1947-53	Urindi
200	11,00	D. C.	HALAWANI et Coll.		Turquie Egypte

En Turquie 2 sur 49 sérums de Bufile examinés furent positifs.

2. — CAPRINS

1615	42,25	D. C.	ZAVAGLI	1950	Italie
1525	42,00	»	MIRRI	1950	Sicile
	18,40	»	SPANEDA		Sardaigne
	68,00	»	MEDA		
		»	GIUNCHI et VISCO		Italie
	20 à 24,00	»	DAVOLI K. SIGNORINI L.F.	1950	Italie

D. C. = Déviation du complément.

A. M. = Agglutination microscopique.

Nombre d'animaux examinés	% Infectés	Méthode employée	Auteur	Année	Pays
	20,00	D. C.	FONSECA et PINTO	1951	Portugal
10	10,00	»	ANGUELOV	1951	Bulgarie
13	76,9	»	F. WIESMANN	1947-51	Suisse
127	8,5	»	CAMINOPETROS	1946-47	Turquie
130	13,8	»	PAYZIN	1947-53	Turquie
	100,00	A. M.	P. GIROUD et H. YASSEMI	1952	Ruanda
25	64,00	D. C.	TAYLOR et Coll.		Urundi
15	26,00	D. C.	HALAWANI et Coll.		Egypte

3. — OVINS

2476	15,83	D. C.	ZAVAGLI	1950	Italie
324	42,00	»	MIRRI	1950	Sicile
154	26,60	»	BABUDIERI		Italie
	21,50	»	MEDA	1951	Sardaigne
			SPANEDA		
	26,00	»	GIUNCHI		Italie
	27,00	»	FONSECA et Coll.	1951	Portugal
72	59,70	D. C.	WELSH H. H. et Coll.	1951	Californie
	29,10	Inocul.			
		Placenta au Cobaye			
	50,00	A. M.	P. GIROUD et Coll.	1952	Ruanda
	50,00	»	P. GIROUD et J. JADIN	1950	Congo belge
10	10,00	»	P. GIROUD		France
Très nombreux	86,00	D. C.	Service N° de Santé		Californie du Nord
46	21,70	D. C.	WIESMANN	1947-51	Suisse
26	61,50	»	TAYLOR		Egypte
217	6,40	»	HALAWANI		Egypte
213	15,40	»	PAYZIN	1947-53	Turquie

4. — EQUIDES

179	6,15	D. C.	ZAVAGLI	1950	Italie
134	5,00	»	MIRRI	1950	Sicile
	50,00	A. M.	GIROUD et JADIN		Congo belge

5. — CHIENS

Nombre d'ani- maux examinés	% Infectés	Méthode employée	Auteur	Année	Pays
648	25,92	D. C.	ZAVAGLI	1950	Italie
478	31,00	»	MIRRI	1950	Sicile
3	100,00	»	BABUDIERI		Italie
	50,00	A. M.	GIROUD	1952	Ruanda
			YASSEMI		
10	60,00	»	JADIN	1950	Congo belge
			GIROUD		

6. — PORCS

361	0,46	D. C.	ZAVAGLI	1950	Italie
121	1,60	»	MIRRI	1950	Sicile
	50,00	A. M.	P. GIROUD et H. YASSEMI	1952	Ruanda
	0,50	D. C.	DAVOLI	1950	Italie

Dans la région de Moulins (Giroud) sur 22 sérums de porc 1 est positif à 1 : 80, 1 à 1 : 4 et 2 à 1 : 10.

BABUDIERI cite 2 sérums de pigeon positifs sur 32 et 1 sérum d'oie sur 2 testés à l'égard de *C. burnetii*.

Les lapins, dindons, canards, poules, passereaux ont été jusqu'à présent séro-négatifs.

En ce qui concerne des animaux sauvages on trouve le virus chez le Bandicoot et les Mériciones.

LESIONS

Au cours de nos précédents chapitres, nous avons relaté ce qui a trait aux lésions macroscopiques chez nos animaux domestiques.

LILLIE [137, 214] a étudié les lésions histologiques chez le cobaye et a trouvé de petits foyers de lésions granulomateuses, dispersées, pratiquement sur tous les organes et tous les tissus consistant en lésion d'endothélite vasculaire et en infiltration périvasculaire par des cellules de la série lymphoïde, des monocytes et des fibroblastes.

Quant à l'homme, un seul compte rendu détaillé d'autopsie a été rapporté par G. E. SMADEL, intéressant un travailleur de laboratoire, décédé au cours de la maladie [314].

Les découvertes essentielles de l'examen post-mortem de ce malade sont limitées à la congestion et à l'œdème pulmonaire associés à une hépatisation grise d'un lobe et une grosse hypertrophie splénique.

L'examen histologique des coupes de la zone hépatisée a montré un exsudat fibrineux cellulaire compact qui comblait les alvéoles, les bronchioles et la plupart des bronches. Des lymphocytes des plasmocytes et grands mononucléaires étaient les plus nombreux dans certaines alvéoles, mais les polynucléaires étaient rares dans toute cette zone.

L'épithélium alvéolaire était hypertrophié en certains endroits et en général, les parois alvéolaires étaient infiltrées par des amas de lymphocytes, de plasmocytes et de grands mononucléaires et par un nombre variable de fibroblastes. Les capillaires interalvéolaires contenaient peu de sang. On trouvait surtout des infiltrations de lymphocytes et de plasmocytes dans les espaces péri-bronchiques et péri-vasculaires. L'examen microscopique ne montra jamais de rickettsies sur le matériel humain.

DIAGNOSTIC

I. — DIAGNOSTIC CLINIQUE

Le diagnostic clinique de la Q-Fever n'intéresse que l'homme, la maladie étant presque toujours inapparente chez les animaux. Toutefois à cause de la diversité des symptômes, la clinique ne fournira que la présomption.

Pour établir ce diagnostic de probabilité qui n'est possible que lorsqu'il s'agit de la forme classique (Pneumonie) on se basera sur :

- 1° L'apparition brutale de la maladie avec le fameux « mal de tête torturant ».
- 2° Les caractères atypiques d'une pneumonie (persistance des signes locaux et des signes radiologiques) qui ne cède pas aux sulfamides, à la pénicilline et à la streptomycine.
- 3° Les renseignements d'ordre épidémiologique chez l'homme ou chez les animaux.

Cependant ces renseignements ne permettent pas de poser le diagnostic de certitude. Toutefois ceux-ci peuvent amener le médecin à soupçonner la maladie et à aiguiller les recherches de laboratoire.

II. — DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La Q-Fever peut ressembler à beaucoup d'autres maladies, il faut donc la différencier d'elles. Il s'agit de sujets qui ont des hémocultures négatives. Il faut faire le diagnostic différentiel avec le typhus, la fièvre ondulante, la spirochétose qui est essentiellement un diagnostic de laboratoire.

En cas de pneumonie, on doit faire le diagnostic avec les pneumonies atypiques.

Les pneumonies atypiques à virus seront écartées par la recherche des agglutinines froides.

Les titres doivent être supérieurs à 1 :64. Mais, celles-ci ne permettent pas d'écarter les infections du type grippal.

Le diagnostic de grippe est basé sur la notion d'épidémie, le pouls est rapide, la dyspnée et l'expectoration sont plus importantes.

La réaction de HIRST tranchera le diagnostic et montrera le type de virus en cause, c'est-à-dire que le sérum étudié, prélevé à des époques successives, dilué à des taux divers, empêche l'agglutination provoquée par un virus de grippe A, A', B. Ce sont les variations de ce pouvoir neutralisant qui ont une valeur.

Le diagnostic de psittacose-ornithose est basé sur une fixation de complément positive dont le taux varie au cours de la maladie. C'est une réaction commune avec le virus de la lymphogranulomatose.

Le diagnostic avec le typhus est aussi facile : les sérums agglutinant les rickettsies épidémiques ou murines.

La réaction de WEIL-FÉLIX est là, le plus souvent positive tandis qu'elle est toujours négative au cours de Q-Fever. Beaucoup d'autres maladies sont à différencier, nous ne citons que les principales.

III. — DIAGNOSTIC EXPERIMENTAL

Les procédés expérimentaux actuels s'appliquent aussi bien pour diagnostiquer la maladie humaine que pour détecter l'infection animale.

1° BACTÉRIOSCOPIE

On recherche *Cox. burnetii* après coloration par la méthode de MAY-GRUNWALD GIEMSA ou celle de MACHIAVELLO dans les matières virulentes : sang, lait, mucus nasal, expectorations,

salive, etc... Ce procédé se révèle insuffisant dans bien des cas. Cependant J. STEINMANN [305] a fait un diagnostic précoce d'un cas de Q-Fever par l'examen cytologique des expectorations chez l'homme.

2° INOCULATION

Le cobaye représente l'animal de choix. On peut poser le diagnostic après inoculation chez cet animal de deux façons :

- 1) En se basant sur une hyperthermie élevée (40°-41°) survenant 8-9 jours après l'inoculation avec à l'autopsie la présence d'adhérences péritonéales et de la splénomégalie et mise en évidence du virus dans la rate par la bactérioscopie.
- 2) En s'appuyant sur la réaction fébrile survenue comme nous venons de l'expliquer, avec une réaction sérologique positive, pratiquée entre le 10^e au 20^e jour.

Chez la jeune souris on pratiquera la bactérioscopie de la rate

3° RÉACTIONS SÉROLOGIQUES

A. AGGLUTINATION.

Préconisée pour la première fois par BURNET l'épreuve par agglutination d'émulsions de Rickettsies provenant de rates de souris ou de cultures sur embryon de poulet, permet de faire le diagnostic rétrospectif de la maladie chez l'homme ou chez les animaux.

Elle permet également de constater la fréquence de l'infection chez les animaux réservoirs de virus.

Il existe deux techniques d'agglutination macroscopique et microscopique. Cette dernière est la plus spécifique et la plus fidèle; c'est elle que la plupart des auteurs emploient..

Séro-agglutination microscopique

L'antigène est représenté par une émulsion de culture de Cox. burnetii. La technique employée à l'Institut Pasteur de Paris pour la préparation de l'émulsion est la suivante : On inocule des jaunes d'œufs embryonnés avec 1 à 2/10 de cm³ d'émulsion provenant de cerveau du cobaye (inoculé huit à dix

jours avant par voie intra-péritonéale) broyé avec un peu de sérum physiologique que l'on décante et dont on prélève le liquide surnageant. Les œufs inoculés sont mis dans l'étuve à 37°. L'embryon meurt au bout de quatre à cinq jours et les œufs peuvent être utilisés pour la préparation de l'émulsion. Les œufs sont ouverts aseptiquement, les membranes sont séparées de l'embryon et des restes de l'albumen; elles sont broyées avec du sable stérilisé, repris avec du sérum physiologique à 9/1000 formolé à 0,2 p. 100. On laisse décanter quelques secondes. On peut reprendre par une nouvelle quantité de sérum physiologique (20 cm³ par œuf au total). On ajoute dans une ampoule à décantation une quantité sensiblement égale de chloroforme. On agite fortement à plusieurs reprises, puis l'ampoule est laissée six à dix heures à décanter à la température ordinaire. On soutire ensuite la partie opalescente de la phase aqueuse qui est conservée et constitue l'émulsion de rickettsies.

L'anticorps est représenté par le sérum suspect.

Exécution de la Réaction :

On répartit l'eau physiologique et le sérum suspect de façon à avoir des dilutions successives aux taux de 1/5, 1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640, etc...

Puis on dépose une goutte (compte-goutte calibré) de chaque tube dans chaque godet de la plaque à godets, en commençant par le dernier, auquel on ajoute une goutte de l'émulsion.

On reporte une goutte de chaque godet dans la cuve correspondante d'une lame divisée; puis séjour de vingt-quatre heures dans une chambre humide : sécher à l'étuve à 37°, coloration au Giemsa à chaud.

Lecture des Résultats :

Au microscope, les gouttes séchées et colorées sont recouvertes d'une couche d'huile. L'examen au faible grossissement (80-100 D) permet déjà d'apprécier la formation d'agrégats de rickettsies, toujours bien colorées parmi les arborisations de teinte plus ou moins foncée donnée par la cristallisation du sel du sérum.

Cette réaction très spécifique est tardive. Les agglutinines apparaissent parfois dès la seconde semaine; leur titre le plus

élevé s'observe vers la cinquième semaine; elles disparaissent en général après le deuxième mois [51]. Cependant BABUDIERI et Coll. [12] en infectant expérimentalement 3 brebis par la voie sous-cutanée, constatent que les agglutinines persistent dans le sang plus de 200 jours. Mais l'expérimentation démontre que la production d'agglutinines varie suivant les espèces et dans la même espèce suivant les individus.

MIRRI, considère comme positif le sérum d'animaux agglutinant à un taux supérieur à $1/8$. Chez l'homme la plupart des auteurs utilisant la technique de P. GIROUD considèrent comme positive une agglutination à partir de $1/80$. Cependant GIROUD lui-même à cause de l'agglutinabilité des souches Cox. burnetii, toujours augmentée retient un taux supérieur à $1/320$.

R. SIEGERT et Coll. [292] pour préparer un antigène plus convenable en vue du diagnostic emploient une technique un peu spéciale.

Des rickettsies cultivées en sac vitellin sont formolées à 5 p. 100, agitées, décantées à 4° , centrifugées avant et après avoir été additionnées d'éther. Après 12 à 18 heures de contact avec le formol, le produit est encore virulent, mais au bout d'un mois, sa stérilisation est complète. Pour rendre plus rapide la perte du pouvoir pathogène on utilise les rayons ultra-violets. Avec l'antigène ainsi obtenu l'agglutination microscopique sur fond noir, ou macroscopique donne à peu près les mêmes taux positifs jusqu'au $1/32$. La lecture est faite après 6 et 18 heures.

B. DÉVIATION DU COMPLÉMENT.

Les premières tentatives de fixation du complément par un antigène rickettsien remontent aux travaux de MÖSING (1917) puis d'ESPTHEIM (1922) et de CASTANEDA (1936).

Cependant à cette époque les préparations d'un antigène purifié posait de tels problèmes techniques que cette réaction ne fut retenue.

En 1941 et 1942, par des procédés différents, PLATZ (Amérique) et J. BRISON (Algérie) réussissent les premières réactions de fixation du complément applicables au diagnostic biologique des typhus.

Pour la Q-Fever, PLATZ et A. I. BENGTSSON, en Amérique ont

mis au point la réaction, faisant usage d'un antigène de type « Cox » préparé avec des cultures de *Cox. burnetii* sur embryon de poulet [25].

Pour éviter les réactions non spécifiques, il faut employer un antigène très purifié. STOKER et Coll. [302] purifient les rickettsies cultivées sur membrane vitelline de l'œuf incubé par agitation en liquides non miscibles suivie de plusieurs lavages par centrifugation à 12.000/tours/minute, de façon à éliminer non seulement les débris tissulaires, mais encore les substances étrangères en solution ou en absorption lâche. Si la vitesse de centrifugation est insuffisante, beaucoup de rickettsies restent dans le liquide surnageant et sont écartées. Si la vitesse de centrifugation est supérieure à 12.000 tours/minute, des substances de l'œuf se déposent avec l'antigène. La purification très poussée peut-être contrôlée microscopiquement et au spectrophotomètre par comparaison à du matériel ovulaire traité de la même façon.

Comme pour toute réaction de déviation du complément, il faut prendre les précautions requises pour éviter les réactions non spécifiques. Nous ne donnerons pas de détails sur le titrage du complément et de l'antigène, ni sur les réactions de contrôle qui sont dans la routine de la pratique courante.

Exécution de la Réaction :

La réaction est délicate et très sensible. Il faut l'exécuter bien si on veut avoir de bons résultats. Nous signalons à ce propos la technique employée à Weybridge par le Docteur SLAVIN et Coll. [296].

La quantité du complément est $2,2 \times 100$ pour cent d'unités hémolytiques. On emploie plus de 1 unité d'antigène Henzering, l'unité étant l'unité de contrôle. Les globules rouges de mouton sont à 3 % avec 5 unités d'anticorps hémolytiques.

Le procédé consiste à diluer le sérum à 1 pour 8, à le rendre inactif à 60° C pendant 30 minutes et le séparer en deux tubes, ajouter l'antigène et le complément et le laisser reposer une nuit à 4 ou 6° C. Laissez la température de la pièce se réchauffer pendant 15 minutes, temps pendant lequel les globules rouges et l'anticorps hémolytique s'accouplent, ajouter ce mélange dans les tubes le laisser incubé à 37° 5 plus ou

moins 0,1° C pendant 15 minutes et lire après 30 minutes sur le banc d'essai. Le bain est ainsi conçu de telle sorte qu'il retrouve sa température de travail en moins de 3 minutes. N'importe quel échantillon montrant une fixation complète du complément ou pas plus d'une trace d'hémolyse avec très peu ou pas d'effet anticomplémentaire, est prise au titre.

Chez l'homme, les sensibilisatrices sont détectables entre le septième et le treizième jours dans pratiquement tous les cas. Les taux constatés sont très variables, ils vont du 1/20 au 1/640. On peut voir, par exemple, après la première semaine, une réaction positive à un taux inférieur à 1 : 40, la 2^e semaine, un taux supérieur à 1/80 et la 3^e semaine, un taux supérieur au 1/160.

J. BRISOR, signale que dans certains cas, les anticorps apparaissent dans le sang dès le quatrième jour de la maladie. Ils persistent à un taux élevé pendant de nombreux mois et peuvent encore être mis en évidence de nombreuses années après l'infection. Le même auteur a observé un cas fortement positif cinq ans après la maladie.

Chez les animaux, il semble qu'il en est de même. Cependant chez les petits ruminants et surtout la chèvre, les résultats sont inconstants pour CAMINOPETROS, la même constatation a été faite par SLAVIN en Angleterre [188, 296].

Pour MANTOVANI, les résultats seraient bons dans tous les cas.

Chez les bovins, la méthode se révèle très intéressante.

LENNETTE et Coll. [207] font la comparaison des méthodes de fixation du complément et de l'agglutination, et signalent que la première reste quelquefois plus longtemps positive. Les auteurs insistent sur la valeur du maintien d'un titre moyen élevé des sensibilisatrices pendant de nombreux mois dans le sang et concluent que pour rechercher si un élevage est infecté et à quel point, vaut-il mieux recourir à la fixation du complément.

A Weybridge, avec un antigène dilué à 1/32, la réaction est considérée comme positive à une dilution supérieure à 1/20.

C. TEST DE SENSIBILISATION ANTIGLOBULAIRE OU TEST DE COOMBS.

Le test de sensibilisation antiglobulaire a été appliqué dans

la Q-Fever pour déterminer le titre des anticorps spécifiques [80, 309, 296].

La méthode semble être la plus sensible et la plus spécifique des autres méthodes d'agglutination et de fixation du complément.

S'il y avait une raison quelconque de douter de la spécificité de l'antigène utilisé dans le test de fixation du complément, on pourrait s'en référer au test de sensibilisation antiglobulaire. Techniquement, la réaction est plus difficile et plus pénible à faire, mais elle servirait comme un contrôle spécial, utile dans les circonstances.

Toutefois, on devra examiner beaucoup plus de sérums avant d'arriver à une conclusion définitive.

D. RELATIONS SÉROLOGIQUES ENTRE LA SYPHILIS, LA BRUCELLOSE ET LA Q-FEVER.

Les réactions sérologiques en vue du diagnostic de la Q-Fever semblent être bien spécifiques, puisqu'il y a peu ou pas de relation antigénique commune avec d'autres maladies à virus. Le seul doute porté sur le test de fixation du complément fut fait par STRAUSS et SULKNI qui trouvèrent une relation significative entre un test WASSERMANN positif ou douteux et la réactivité dans le test de fixation du complément avec *Cox. burnetii*. Peut-être comme le Docteur SLAVIN, le trouva dans ses premiers travaux, leur antigène n'était pas vraiment spécifique, à cause de la présence de matière étrangère.

LENNETTE et Coll. [205] au cours des examens sérologiques sur 111 sujets ayant une réaction positive pour la syphilis, trois avaient une réaction positive pour *Cox. burnetii*. Sur 1.087 sérums négatifs pour la syphilis, 12 avaient des réactions positives envers *Cox. burnetii*. Mais sur 127 sujets malades ayant des anticorps contre *Cox. burnetii*, 32 avaient de fausses réactions syphilitiques de la troisième à la quatrième semaine de la maladie aiguë. Donc les anticorps contre la Q-Fever ne sont pas plus fréquents chez les sujets syphilitiques que chez les non syphilitiques.

D'autre part, les expériences faites chez l'homme prouvent qu'il n'y a aucune difficulté pour le diagnostic sérologique entre les brucelloses et la Q-Fever.

LENNETTE et Coll. [205] signalent que sur 45 sérums ayant des anticorps contre la Q-Fever, à des taux variant de 1/8 à 1/2.000, un seul était positif pour les brucelloses à un taux supérieur à 1/80 et il était également positif à 1/64 pour la fièvre Q. En revanche, sur 38 sujets ayant une réaction à 1/80 ou plus pour les brucelloses, un seul était positif contre *Cox. burnetii*.

Les recherches de G. C. ANGELA et Coll. [3] à Turin, montrent que sur 118 vétérinaires ou personnes s'occupant des animaux, 31 avaient des anticorps contre la Q-Fever et fixaient le complément à 1/8.26 à 1/16.16 à 1/32.5 à 1/64 et 1/128. Sur ces 118 sujets, 16 étaient positifs pour la brucellose. Neuf avaient des antécédents de la Q-Fever, et 17 de Brucellose; sur 154 animaux comprenant des brebis, des chiens, des chevaux, des porcs, 4 réagissaient à la Q-Fever à 1/8, 4 à 1/16 et 2 à 1/32. Il n'y a donc aucun rapport sérologique entre les deux maladies, aussi bien chez l'homme que chez les animaux.

On dit aussi que *Cox burnetii* provoque une réaction anamnesticque dans les agglutinines T. A. B. C'est un point important et il vaudrait la peine d'être observé de plus près.

4° TEST D'HYPERSENSIBILITÉ

P. GIROUD et Coll. [143] inoculent dans le derme de la face antérieure de l'avant-bras de sujets ayant eut la maladie, une dilution d'antigène formolée qui ne provoque pas de réaction dans le derme normal à la dose de 0,1 cc. Les auteurs constatent des réactions cutanées du type allergique, dont les dimensions linéaires peuvent atteindre 40-50 mm. Ces expériences démontrent que la réaction constitue un test clinique d'infection ancienne et qu'elle peut être contrôlée par la fixation du complément et les réactions de micro-agglutination.

La réaction peut faire défaut chez les sujets présentant un état d'amaigrissement marqué et chez les sujets âgés.

D'après ces auteurs, les réactions représentent des tests d'immunité, puisque de tels sujets sont immuns vis-à-vis des infections expérimentales.

PATRIGNANI, BABUDIERI et autres [11], constatent des réactions positives chez les sujets séro-négatifs, attribuant la réaction à une action toxique locale de l'antigène liée à l'hypermensibilité du derme humain, comme chez les jeunes souris inocu-

lées avec une dose relativement élevée 1-2 cc. de vaccin contre Cox. burnetii. La réaction serait donc, d'après ces auteurs, non spécifique.

Chez les animaux, MIRRI injecte l'antigène Lederlé intégral non dilué sous la peau de la paupière inférieure, à la dose de 2/10 de cm³ pour les ovins et les caprins et de 3/8 pour les bovins. L'auteur a obtenu des réactions qui se manifestent par une tuméfaction bien visible, ordinairement dure et sans douleur au toucher, sans phénomènes généraux. Ces manifestations apparaissent au troisième et quatrième jour et restent évidentes, parfois pendant plusieurs jours.

On a soumis à cette épreuve 403 animaux; chèvres, brebis et bovins. Les résultats obtenus ont été comparés avec ceux de la déviation du complément. Les 357 de ces animaux ont réagi positivement aux deux épreuves (80 %). Dans 11 cas, seule la déviation du complément était positive et dans 35 cas, seule la réaction d'hypersensibilité. Ce sont ces résultats qui ont conduit MIRRI à la conclusion, que la réaction d'hypersensibilité est utilisable en pratique pour le diagnostic de la Q-Fever chez les animaux.

MELDOLESI, a suspecté qu'une réaction positive à la brucelline pouvait être l'indice d'une infection à Cox. burnetii. Cette hypothèse, née des observations faites sur les animaux où il y avait coexistence de Q-Fever et de brucellose, est dénuée de tout fondement.

Une recherche de contrôle effectuée par BABUDIERI sur 100 brebis a donné des résultats négatifs.

5° INDEX OPSONIQUE

J. VICTOR et Coll. [321], ont fait une étude des opsonines dans la Q-Fever et envisagé l'index opsonique dans le diagnostic de l'infection.

Tout d'abord, d'après les auteurs une unité de Cox. burnetii est la dose qui dans des conditions données, provoque la phagocytose de ces éléments par 94 p. 100 des polynucléaires neutrophiles, tandis que le titre de l'opsonine est représenté par le nombre d'unités contenues dans 0 cm³ 7 de sérum ou de plasma hépariné. Des sujets éprouvés au Camp DETRICK, et sans

aucun contact avec *Cox. burnetii*, avaient un titre de 1, dans 1 p. 100 des cas. Parmi ceux qui avaient été vaccinés avec *Cox. burnetii*, ce titre est apparu dans 30 p. 100 des cas.

A Los Angelès, dans une région où il y a la Q-Fever, il fut trouvé 31 p. 100 de personnes positives sur sept, ayant un test opsonique positif, et ayant également une fixation du complément positive.

Le titre des opsonines, chez les malades peut atteindre un million. Il est donc beaucoup plus élevé que celui de fixation du complément. Les taux d'opsonine des sérums normaux ou des plasmas héparinés, étant équivalents; ils ont diminué au cours de la conservation à + 5°. Le titre opsonique constitue donc un indicateur épidémiologique et un diagnostic dans l'étude de la répartition de *C. burnetii*.

PRONOSTIC

Chez nos animaux domestiques, la maladie ne présente aucun caractère de gravité. C'est du moins l'opinion commune de tous les auteurs.

En effet, il ne résulte aucune perte économique pour le propriétaire de tels animaux.

Par contre, chez l'homme, si la maladie n'est que très rarement mortelle, il n'en est pas moins vrai qu'il y a des formes graves, pénibles, affaiblissant l'organisme et nécessitant le traitement pour éviter des complications.

ETIOLOGIE

I. — MATIERES VIRULENTES

Les matières virulentes sont représentées par les tissus, les humeurs ainsi que certains produits de sécrétion ou d'excrétion des sujets infectés.

Chez les malades, le liquide céphalorachidien et le sang sont virulents pendant l'accès fébrile de la maladie. En conséquence, tout l'organisme est virulent.

La virulence du sang atteint son maximum à la plus haute hyperthermie, et disparaît avec sa chute; d'où l'indication d'utiliser le sang prélevé pendant cette période comme matériel virulent.

C. burnetii est présente dans les viscères : poumons, rate, reins, vésicules séminales, testicules, dans le cerveau, la salive, le mucus nasal et les expectorations, la bile, l'urine, les fecès, les formations pathologiques.

A notre connaissance on n'a jamais signalé la virulence du muscle, mais il est cependant vraisemblable que le muscle soit infecté puisque le sang est virulent.

Chez les convalescents et les infectés inapparents, le virus se localise dans certains organes (foie, reins, etc...) d'où il s'élimine progressivement par les hémonctoires naturels; avec l'urine, la bile, les fecès.

Cox. *Burnetii* présente chez nos animaux domestiques un organotropisme particulier pour la glande mammaire et les enveloppes placentaires.

J. CAMINOPETROS a montré chez les chèvres et les brebis en lactation la localisation du virus dans la glande mammaire et son excrétion dans le lait qui devient ainsi contagifère.

A la suite de cette découverte HUEBNER et Coll. [334] de l'Institut National de Santé aux U. S. A. signalent la présence de la rickettsie dans le lait des vaches pendant 3 à 9 mois.

Les mêmes auteurs isolent le virus des 4 parties de la mamelle et des ganglions lymphatiques rétro-mammaires des vaches infectées, et constatent de plus que le placenta des vaches infectées peut contenir jusqu'à 100 millions de doses infectantes-cobayes.

WELSH H. H. et Coll. [323] font les mêmes constatations chez les brebis. Des observations analogues ont été faites en Italie [11] et en Suisse.

J. JADIN et P. GIROUD [182] au Ruanda-Urundi mettent en évidence *C. Burnetii* dans le cerveau des chèvres dont le sang contenait les anticorps spécifiques de la Q-Fever.

Les peaux des animaux infectés sont virulentes. C'est ainsi que l'on a observé des réactions positives à l'égard de la Q-Fever chez des sujets travaillant dans des tanneries [233].

PAYZIN en Turquie met en cause la laine de mouton dans une épidémie de Q-Fever [252, 154].

A Philadelphie des cas furent observés chez les travailleurs d'une usine utilisant la laine de mouton et le poil de chèvre.

Rappelons que les tiques infectées rejettent en abondance le virus dans leurs déjections.

II. — SOURCES DE VIRUS

Les sources de virus sont représentées par tous les organismes malades et infectés latents : homme, bovins, ovins, lapins, chiens, chevaux, chameaux, zébus, pigeons, oies, animaux sauvages : Bandicoot, mériones et peut-être écureuil et hérisson.

Les tiques comptent aussi parmi les plus importants réservoirs de virus, tous ces acariens s'infectent très facilement lorsqu'on les élève sur des animaux ou sur des hommes infectés. Ils conservent le virus pendant toute leur vie, le transmettent d'un stade évolutif au suivant, beaucoup sont même capables de le communiquer à leur descendance. C'est dire l'importance des tiques dans l'entretien de l'endémie.

Le rôle des poux comme source d'infection semble minime car le virus les tue.

III. — RESISTANCE DU VIRUS

Le virus persiste très longtemps dans le milieu extérieur grâce à sa grande résistance aux agents extérieurs.

1° ACTION DES AGENTS PHYSIQUES :

La chaleur : Le germe est très résistant à la chaleur. D'après ZAVAGLI [337] la rickettsie ne serait pas détruite à une température de 50° C pendant 30 minutes, elle succomberait par contre à 60° C.

F. YOUNG [334] signale que *Cox. Burnetii* survivrait à des températures aussi élevées que 63° C en suspension dans du lait en flacons cachetés et submergés dans des bains d'eau pendant 30 à 40 minutes.

MARMION et Coll. [220] examinant l'effet de la pasteurisation de lait contenant *C. Burnetii* observent qu'un traitement de 15 secondes à 68° C ou 65° C serait suffisant pour rendre un lait naturellement infecté, non infectieux pour le cobaye, tandis qu'un lait artificiellement infecté et contenant 100.000 doses infectantes-cobaye par cm³ est rendu non infectieux par chauffage de 15 secondes à 72° C.

LENNETTE et Coll. [201] constatent qu'après pasteurisation d'un lait en bouteilles spontanément infecté à 62° C pendant 30 minutes, un échantillon sur 35 est resté capable d'infecter le cobaye. Après pasteurisation à 71° C, pendant 15 secondes deux échantillons sur 42 sont restés infectieux. Ces résultats ne sont pas conformes à ceux rapportés précédemment par MARMION et Coll. [220].

D'après BIELING [29] *Cox. Burnetii* résisterait une heure à la température de 80° C.

B. BINGEL et H. ENGELHARDT [34] se servent de lait stérilisé auquel ils ajoutent *Cox. Burnetii* et font subir à ce lait des chauffages variés. Suivant ces auteurs un traitement de 7 secon-

des à 85° C serait parfaitement suffisant. Cependant la stérilisation n'est obtenue que par chauffage à 100° C pendant 7 secondes ou à 71° C pendant 18 secondes.

Le froid : (+ 4° et — 20° C) n'a pas d'action stérilisante sur le germe. Il semble même que le virus se conserve mieux.

La rickettsie est très résistante à la dessiccation. Elle persiste au moins 30 jours desséchée à la température ambiante. Cette durée peut être plus grande en présence d'humidité (dans les crachats, l'urine, le lait) dispersée avec les matières virulentes dans la nature.

Des organes infectés broyés, additionnés de lait écrémé stéril et soumis à la dessiccation restent virulents pendant cinq mois (N. TOPPING 1940).

Cox. Burnetii résiste pendant une heure au moins à l'irradiation d'une lampe tubulaire bactéricide de 30 W. placée à 75 cm. de distance; elle ne résiste par contre, pas aussi longtemps à l'action combinée de trois lampes de 15 W. placées à 50 cm. de distance [337].

D'après KIRSBERGER [339] les ondes ultra-soniques et les rayons ultra-violets n'empêcheraient pas la croissance de C. Burnetii.

2° ACTION DES AGENTS CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES.

L'air par sa composition associée à la dessiccation diminue la vitalité du germe. On sait que la survie du contagion dans le milieu extérieur est de 2-3 mois approximativement. Or D. COMBIESCO et N. DIMITRÉSCO signalent que la souche roumaine « Constantza » a survécu plus de 9 mois dans le sang de cobaye conservé in vitro sous une couche d'huile.

Le formol à la solution de 3 ‰ tue le germe en 3 jours, tandis que la solution à 5 ‰ produit le même effet en 2 jours [337, 339].

L'alcool à 50° tue C. Burnetii en 5 minutes [337], tandis que l'alcool à 70° et l'éther produisent le même effet en 1-2 minutes [339].

Le lysol à 1 % détruit le germe en 3 heures à la température de 37° C [215].

ORMSBEE, R. A. et Coll [242] étudient l'activité antirickett-

sienne des antibiotiques par le test de fixation du complément et signalent que ces substances peuvent se ranger dans l'ordre suivant d'efficacité décroissante à la Q-Fever expérimentale chez les embryons de poulet : Terramycine, Auréomycine, Chlorophenicol, Stréptomycine, Pénicilline G.

Lorsqu'on les comparait à une dose équimoléculaire de 4 à 5×10^{-4} mM, le chloramphenicol empêchait l'apparition d'un titre positif de fixation du complément pendant un jour; l'Auréomycine pendant 4 jours et la Terramycine 10 jours. Le délai d'apparition d'un titre positif de fixation du complément était proportionnel au logarithme de la dose en millimolécules (m. M) d'antibiotique dans le cas de chloramphénicol, de l'auréomycine et de la terramycine.

Si on employait des doses très fortes de chloramphenicol, auréomycine et terramycine, non seulement la réaction de fixation du complément était retardée, mais encore l'augmentation du titre de cette réaction était plus lent.

G. A. KAUSCHE [192] a pu démontrer que l'auréomycine et la terramycine n'ont pas seulement une action bactériostatique vis-à-vis de *Cox. Burnetii*, mais aussi bactériolytique.

La fermentation détruit *Cox. Burnetii*. C'est ainsi que le fromage s'épure spontanément après 25 jours de maturation.

IV. — RECEPTIVITE

La réceptivité est sous la dépendance des facteurs intrinsèques et des facteurs extrinsèques.

Parmi les facteurs intrinsèques, on note l'espèce, le sexe, l'individu, l'âge.

C'est ainsi que l'homme est plus sensible que les animaux. Les petits ruminants plus sensibles que les autres espèces animales.

Parmi les petites espèces de laboratoire, le lapin est beaucoup moins sensible que le cobaye et la souris.

En ce qui concerne le sexe on signale l'absence d'infection chez le taureau [286].

L'individu joue un rôle très important dans l'évolution de la maladie suivant l'état de son terrain.

La maladie sévit principalement chez des sujets de 20 à 60 ans [188] et augmente de gravité avec l'âge [72].

D'après CAMINOPETROS [188] ce fait serait la conséquence d'une immunité acquise pendant l'enfance et qui persisterait jusqu'à l'âge adulte. C'est ainsi que l'auteur compare la Q-Fever à la rougeole, qui faisant son apparition sous la forme épidémique pendant l'enfance, réapparaît chez les adultes lorsque l'immunité acquise est suffisamment atténuée. Dans le cas de la Q-Fever l'infection des enfants passerait inaperçue, les symptômes étant très frustes pendant cet âge.

Parmi les facteurs extrinsèques, les traumatismes, les exco-riations favorisent la pénétration du virus.

La cohabitation influe beaucoup étant donné qu'on a isolé le virus de l'air des bâtiments abritant des animaux [101].

La profession intervient dans une grande mesure. C'est ainsi que l'on constate très souvent la maladie chez des employés d'usines de viande [306], d'abattoirs [283], de laiteries [171, 187], chez les marchands de bestiaux, le personnel des exploitations animales. Cela est si vrai que plusieurs auteurs considèrent la Q-Fever comme étant une maladie professionnelle.

V. — MODES DE CONTAGION

Le mécanisme intime de la propagation de l'infection, soit chez l'homme, soit chez les animaux est loin d'être complètement élucidé, et il existe encore de nombreux points obscurs dans ce domaine.

Les longues observations d'ordre épidémiologiques effectuées depuis la découverte de la Q-Fever ainsi que l'expérimentation permirent la mise en évidence des modes de contagion directes et indirectes dans la transmission naturelle de la maladie.

Nous envisagerons d'une part la contagion chez les animaux et, d'autre part la contagion chez l'homme.

I. — Les modes de contagion des animaux.

a) En premier lieu la contagion intra-utérine nous semble peu probable. En effet J. CAMINOPETROS [188] a bien démontré chez la chèvre et la brebis que le virus ne traverse pas le placenta; chevreaux et agneaux naissant indemnes de leur mère infectée, cependant les auteurs Italiens et Suisses [337, 11, 222] citent de nombreux cas d'avortement infectieux chez la brebis, causés par Cox. Burnetii.

On se demande dans ce dernier cas si le virus a pu traverser la barrière placentaire sous sa forme filtrable ou s'il s'agit là d'une infection des enveloppes placentaires contractée probablement au moment de la copulation.

D'autre part, les auteurs Américains HUEBNER et Coll. [334] signalent des cas d'infection du placenta chez les vaches en gestation, sans toutefois pour cela que le développement de l'embryon soit gêné en quoi que ce soit. Les auteurs ne disent pas si les veaux à la naissance hébergent le virus.

Il semble toutefois que les nouveaux-nés soient indemnes d'infection à la naissance.

Cependant la contamination du placenta chez la vache en absence d'infection chez le taureau est difficile à expliquer par un mécanisme autre que le passage du virus à travers la barrière placentaire. Il est donc bien possible que le virus traverse le placenta des animaux sous sa forme filtrable, mais que les embryons soient réfractaires à l'infection.

b) La contagion directe chez les animaux peut s'exercer de deux façons, soit d'un animal infecté à un animal indemne, soit d'un homme malade à un animal sain.

La contagion directe parmi les animaux domestiques doit s'exercer sur une grande échelle, leur hygiène étant très mauvaise.

J. CAMINOPETROS [188] cite une observation d'une chèvre indemne d'infection qui contracta une broncho-pneumonie à Cox. Burnetii après s'être mise en contact avec des animaux expérimentalement infectés.

T. ROSATI et A. MOROZZI [273] en Italie, constatent que la contagion directe s'exerce parmi les moutons au moment de la

parturition, mais à la condition que l'animal infecté soit lui-même fraîchement accouché.

La contamination directe des nouveaux-nés en tétant leur mère infectée a été bien démontrée [188].

La contagion directe des animaux à partir d'un homme malade par l'intermédiaire de la toux ou des gouttelettes de pflügger, bien que possible à cause de la présence du virus dans les crachats et les expectorations des malades, nous semble plus problématique. En effet, un homme gravement malade, contagieux pour son entourage souffre terriblement de la maladie, ce qui l'oblige de garder son lit, n'entrant que très rarement en contact avec des animaux, dont le système respiratoire est très sensible à l'infection (comme les petits ruminants). Cependant, dans l'Engardine (Suisse) une épidémie de Q-Fever Humaine s'est accompagnée d'avortement infectieux à Cox. Burnetii chez les brebis [326].

Le chien et le chat vivant auprès de leur maître malade pourraient contracter directement la maladie, toutefois on n'a pu infecter jusqu'à présent ces animaux expérimentalement que par les voies sous-cutanées et digestives. Seuls donc les chiens et les chats présentant des blessures et des excoriations pourraient contracter directement l'infection, mais ceci est rare.

c) La contagion indirecte des animaux est au contraire la règle. Elle s'exerce à la faveur de la pollution par les matières virulentes des aliments, de l'eau de boisson, et sans doute des objets les plus divers pouvant véhiculer le contag.

Dans ce mode de contagion, on souligne le rôle important des enveloppes placentaires, des écoulements vaginaux et du lait des femelles infectées.

C'est ainsi qu'en Grèce [188] le lait constitue un facteur essentiel dans la transmission de la maladie parmi les troupeaux de chèvres et de moutons.

A. MANTOVANI et BENAZI [218] en Italie, déclarent que les membranes fœtales du bétail et des brebis constituent une source importante d'infection pour les autres animaux d'un même troupeau, aussi bien que pour le chien.

DELAY, LENNETTE et DE OME [101] récupèrent Cox. Burnetii dans l'air chargé de poussière des bâtiments abritant des vaches laitières et des moutons que l'on savait contaminés.

Le rôle des tiques dans la transmission de la maladie aux animaux domestiques et sauvages est double; elles agissent, d'une part par leurs déjections très virulentes, qu'elles dispersent sur le pelage des animaux, d'autre part, par leur piqure. Toutefois, l'importance de la piqure semble minime.

Plusieurs espèces de tiques furent trouvées spontanément infectées dans la nature, cependant leur fréquence varie avec le pays.

Au Portugal, PINTO, FONSECA et Coll. [124, 125, 126] ont isolé *Cox. Burnetii* : à partir des Rhipicephales attachées sur des vaches et des porcs. Ils pensent que le rôle essentiel de ces parasites est de maintenir l'infection parmi les animaux qui constituent le gros réservoir de virus dans ce pays.

Les auteurs Australiens [51] signalent que le Bandicoot contracte sa maladie dans la nature par la piqure de la tique *Hoemaphysalis humerosa*. Cependant les autres modes de contagion ne sont pas exclus.

Quel que soit le mode de contagion prédominant, il est un fait que la maladie diffuse très rapidement parmi les animaux.

Une étude extensive du bétail laitier, des produits laitiers et des environnements laitiers en Californie du Sud, dirigée par le Service de la Santé Publique des U. S. A. [173] montra qu'au moins 10 % de plusieurs milliers de vaches laitières de Los Angelès étaient ou avaient été contaminées par *Cox. burnetii* et que 40 à 50 % des vaches laitières non infectées venant de cette région devenaient contaminées en moins de 6 mois après leur arrivée et que beaucoup d'entre-elles restaient porteurs chroniques pendant de longues périodes.

II. — La contagion chez l'homme.

A. ORIGINE ANIMALE DE L'INFECTION HUMAINE.

L'importance des animaux ainsi que leurs produits dans la transmission de la maladie à l'homme est considérable.

Il faut tout d'abord retenir la particulière fréquence de la maladie chez les sujets vivant en contact plus ou moins intime avec le bétail; ce caractère épidémiologique n'a pas manqué de frapper tous les auteurs.

C'est ainsi que D. E. DERRICK signale que dans une centaine de cas qu'il avait observés, la Q-Fever a touché des employés d'abattoirs plus rarement des agriculteurs, dont certains vivaient en contact avec le gros bétail [51].

BURNET et FREEMAN, dès 1938, remarquent l'absence de contagion chez l'homme; même lorsque celui-ci vit dans une région où de nombreux bandicoots sont infectés et où les liques vivant sur les marsupiaux sont elles-mêmes infectées. DERRICK pense qu'il faut rapporter à l'absence du bétail l'immunité de l'homme [119].

En Grèce, le lait infecté de chèvres et de brebis conditionne l'incidence hiverno-printanière de la maladie, la production lactée étant de même saisonnière dans ce pays.

En Italie et en Corse, des épidémies ont sévit parmi les troupes anglo-américaines. La U. S. Army Commission ou Acute Respiratory Diseases a procédé en 1946 à de vastes recherches épidémiologiques sur la Q-Fever. D'après les renseignements recueillis la maladie a affecté de préférence les soldats logés dans des bâtiments agricoles particuliers, et surtout ceux qui dormaient au rez-de-chaussée à proximité des écuries ou dans des greniers ou dans les remises de paille, tandis que ceux qui dormaient au premier étage étaient généralement peu atteints. Les auteurs américains soupçonnent une contamination par voie respiratoire à partir de la paille et du foin contaminés par les excréments des animaux. En fait, il est intéressant de noter qu'à Pagliana, les soldats qui dormaient sur des matelas faits avec de la paille locale, 40 % furent malades, tandis que ceux qui se trouvaient dans les mêmes parages, ne furent malades que dans la proportion de 4,7 % [11, 289]. D'autre part, BABU-DIERI, signale que les pigeons entretenus par les anglo-américains ont dû jouer un rôle assez important [11].

LOCKE et HELVIG, relatent une épidémie de Q-Fever ayant atteint 118 personnes, dont 112 employés dans un élevage de bovins [119].

TOPPING, SHEPERD et IRONS, recherchèrent, par les épreuves de séro-agglutination l'infection du bétail laitier au Queensland, ils trouvent 15 % d'animaux infectés. Tous ceux-ci proviennent de fermes où des cas de Q-Fever furent observés chez l'homme [119].

Selon DYER, TOPPING et BENGTON, des enquêtes épidémiolo-

giques menées au Texas, il ressort que les personnes manipulant les peaux et la viande des bovidés sont tout particulièrement affectées : ouvriers d'abattoirs, employés de fabriques de saucisses; par contre, d'autres ouvriers travaillant dans les mêmes locaux que les précédents, mais n'ayant aucun contact avec les carcasses d'animaux, demeurent indemnes. C'est bien la manipulation des animaux abattus qui est en cause, puisque dans une fabrique de conserves, les femmes qui ne travaillent qu'à l'emballage des caisses étaient indemnes, tandis que les hommes employés au transport des quartiers de viande contractèrent la maladie [119, 315].

A Chicago, une épidémie se produisit dans une conserverie où 33 des 81 hommes qui s'occupaient de l'abattage des moutons et des veaux furent touchés par la Q-Fever.

En Californie, des études faites par le Service National de Santé [334] montrèrent que le plus grand pourcentage des cas de Q-Fever dans la région de Los Angeles se produisirent chez des gens qui employaient du lait cru, vivaient près des laiteries ou avaient des contacts intimes avec le bétail ou les produits à l'état cru.

A Philadelphie, des cas furent observés par SIGEL et Coll. [293] chez des travailleurs d'une usine, utilisant de la laine de mouton et du poil de chèvre.

Au Portugal, PINTO, FONSECA et Coll. [124, 125, 126] déclarèrent que les animaux domestiques bovidés : moutons, chèvres, constituent les principales sources de virus pour l'homme.

D'après les auteurs Suisses [326] les 1.080 cas de Q-Fever diagnostiqués dans leur pays sont liés à la consommation de produits laitiers.

En Grande-Bretagne, des épidémies de Q-Fever furent rapportées par STOKER [308, 310]. A l'origine de ces cas apparut une infection chez des vaches dans le Kent et le Devon.

En France, la Q-Fever fit son apparition en 1948 dans les abattoirs de Strasbourg [283] atteignant 30 personnes, soit des marchands de bestiaux soit des employés de ces établissements.

P. GIROUD et Coll. [145] étudièrent deux petites épidémies de Q-Fever ayant sévit dans les tris postaux de Moulins et de Montluçon et dûes à l'inhalation pendant la manipulation des sacs de poussières souillées par Cox. Burnetii; ces sacs, pendant le transport se trouvaient à proximité des wagons à bestiaux.

BABUDIERI et Coll. [11] ont pu étudier en Italie des épidémies de Q-Fever survenues à Marches, à Chiaravalle, à Castelraimondo et à Passatempo. Les auteurs signalent que dans tous ces cas, l'origine de la maladie était indubitablement liée à la présence des brebis infectées.

B. BALDELI [11], à la suite d'une épidémie de Q-Fever qui sévissait dans un village italien, fut capable de montrer que des moutons infectés de *Cox. Burnetii* existaient dans un troupeau qui était quotidiennement conduit au pâturage, en passant par les rues qui formaient le centre de cette épidémie.

CAPORALE, A. MANTOVANI et d'autres [218, 65] ont noté un rapport entre l'infection humaine et la parturition à l'avortement des femelles domestiques. La maladie se développe chez l'homme 8 à 15 jours après la mise bas des animaux infectés.

En Afrique Equatoriale Française, la fréquence particulière de la Q-Fever dans les groupements de population islamisée de l'Ouambangui Chari est fonction des rapports de ces populations avec l'élevage et l'exploitation des troupeaux [132].

Une prospection entreprise en 1950 par P. LE GAC et P. GIROUD, en pays Tchad (A.E.F.), où des cas humains de Q-Fever furent signalés en 1949, montra que le test d'hypersensibilité était positif dans 35 % des cas pour l'ensemble de la population. Le pourcentage atteignait 75 % des réactions positives si l'on s'adressait uniquement aux bouchers, aux gardiens des troupeaux et à leurs familles, de même que le personnel africain, assurant l'exploitation, le ravitaillement et l'alimentation en viande de l'Oubangui-Chari.

S. PAYZIN, décrit en Turquie une épidémie portant sur 24 malades. L'auteur incrimine comme source d'infection, la laine des moutons, car l'épidémie commença pendant la tondaison et à chaque maison où il y a eu des cas de maladie, il existait des tas de laine [252, 154].

Le rôle primordial des animaux dans l'entretien et la propagation de l'épidémie de la Q-Fever chez l'homme est donc bien démontré.

Dans presque tous les pays où des cas de maladie furent observés, l'infection animale a été mise en rapport. Si bien que l'on tend actuellement à considérer que celle de l'homme n'est pratiquement que d'origine animale. Cependant, dans certains cas, on ne peut pas expliquer par les animaux l'apparition de

la maladie chez l'homme, ce qui confirme l'existence d'autres sources de contagion.

D'autre part, chez nos animaux domestiques, l'infection étant inapparente, elle n'amène pas du tout la suspicion, c'est ainsi que la contagion s'exerce sur l'homme sans que personne puisse la prévoir et lorsque le diagnostic de laboratoire est fait, le mal est déjà très avancé.

Dans un pays ou dans une région Cox. Burnetii diffuse parmi les animaux, sans que personne s'en aperçoive avant que l'homme par sa grande sensibilité vienne révéler l'infection animale.

C'est en effet ce caractère inapparent de l'infection animale qui est le plus redoutable pour l'homme.

B. LES MODALITÉS DE LA CONTAGION DE L'HOMME.

1) *La contagion directe.*

La contagion directe d'un individu sain à partir d'un individu malade est possible à cause de la présence du germe dans les crachats, les expectorations, les urines et les fecès des malades. Donc c'est ainsi que le contact avec un sujet malade peut être plus ou moins infectant suivant les portes d'entrée favorables qui se présentent à la pénétration du germe. En effet, les gouttelettes infectantes expulsées au moment de la toux par les malades pourraient être inhalées par des individus neufs qui contracteraient ainsi l'infection. Cependant nous ne croyons pas, pour le moment, que la contagion directe puisse déclencher une épidémie de la Q-Fever chez les humains. Il se peut que des cas sporadiques graves soient causés par ce mode de transmission, mais le plus souvent l'entourage des malades n'est infecté qu'à l'état inapparent. C'est ainsi que J. CAMINO-PETROS put confirmer par la sérologie de nombreux cas d'infection inapparente chez les médecins et les infirmiers soignant les malades, mais jamais de cas graves. P. GIROUD et G. GIACO ont observés également la contagion à l'état inapparent parmi les humains [149].

D'autre part, si l'on admet la contagion directe dans l'entourage des malades, on ne peut pas exclure une contamination

indirecte dans ces mêmes lieux par l'intermédiaire de l'air véhiculant le contagé.

Quoique peu précises les observations sur ce sujet, elles semblent prouver que la contagion inter-humaine est insignifiante, et cela peut être à cause de la bonne hygiène de l'homme ou la faible quantité de virus éliminé par les malades, étant donné qu'il y a un seuil d'infection. A ce propos, nous rappelons les expériences des auteurs australiens chez le cobaye qui employant de grandes doses de virus déterminent une infection grave chez cet animal et abrègent la période d'incubation, tandis qu'à mesure de la diminution de ces dosages, la maladie devient de plus en plus bénigne; la période d'incubation s'allonge jusqu'à ce que le cobaye ne contracte pas la maladie ou développe une infection inapparente.

Les individus infectés inapparents, se révèlent beaucoup moins dangereux ou pas du tout pour leur entourage.

La contagion directe au contraire, d'un individu sain à partir d'un animal infecté est beaucoup plus significative.

Le contact par la peau excoriée avec les animaux infectés, souillés par leurs matières virulentes ou porteurs de déjections de tiques sur leur pelage est hautement infectant.

Les explorations vaginales chez les femelles nouvellement accouchées dont le placenta est infecté, la traite de vaches laitières, des brebis et des chèvres excréant dans leur lait Cox. Burnetii, de même que la manipulation des carcasses dont le sang, les viscères et vraisemblablement l'urine ainsi que les muscles sont virulents, et peuvent être à l'origine de l'infection chez l'homme soit par contact soit par inspiration des particules qui se projettent.

2) *La Contagion Indirecte.*

La contagion indirecte de l'homme semble la plus importante. Elle se réalise par :

1° L'inhalation de l'air véhiculant le contagé. Ce mode de contagion est très fréquent. Nous rappelons à ce propos, le nombre considérable d'accidents de laboratoire où l'homme se contamine par l'atmosphère chargée des poussières formées par les matières virulentes des animaux d'expérience. D'après les auteurs anglais ce mode semble le plus important.

2° Le dépôt sur l'œil ou sur la peau excoriée du corps des particules virulentes véhiculées par l'atmosphère.

3° L'ingestion de lait provenant de femelles infectées ou d'aliments souillés par les matières virulentes. Le beurre fabriqué avec du lait non pasteurisé est virulent au moins pendant 45 jours [274]. Les fromages perdent leur virulence après 25 jours de maturation.

L'infection par ingestion de muscles n'a pas été signalée, toutefois la cuisson fait disparaître la virulence.

A la suite de la déclaration de J. CAMINOPETROS en Grèce, suivant laquelle l'homme contracterait l'infection par ingestion de lait infecté, ainsi que la remarque de HUEBNER et Coll. suivant laquelle la maladie est plus fréquente chez les buveurs de lait, les auteurs anglais [296] s'attaquent contre ces conceptions, considérant que l'homme même quand il ingère des aliments infectés se contamine par inhalation des particules virulentes au cours de cette opération.

4° *Par l'intermédiaire de vecteurs animés.*

Les principaux vecteurs animés qui interviennent dans la transmission de la Q-Fever à l'homme, sont les tiques. On signale aussi l'infection chez les poux dont le rôle sans être de grande importance, est toutefois possible.

Les auteurs australiens incriminaient au début les tiques d'être les principales sources de virus pour l'homme, leur piqure était même considérée comme déterminante. Les travaux ultérieurs ont dû diminuer considérablement l'importance de ces parasites. En effet au Maroc et en Algérie, plusieurs espèces de tiques furent trouvées spontanément infectées dans la nature. Pourtant, la maladie humaine paraît rare et en aucun cas il n'a été constaté d'épidémie. Cela démontre que l'infection de la tique ne joue qu'un rôle très faible dans la transmission de la Q-Fever à l'homme.

Depuis 1950, les tiques ont repris un peu de leur importance avec la découverte de HENQUEL, KAUSCH et SHERIS [311] d'après laquelle les tiques infectées peuvent être amenées par des chiens.

Au cours d'une épidémie dans un village en Allemagne, les auteurs furent incapables de trouver une source satisfai-

sante d'infection. Pendant leurs recherches, ils délivrèrent des chiens de leurs tiques et les lâchèrent dans la campagne. A leur retour ils enlevèrent et examinèrent les tiques ramassées par les chiens et les trouvèrent positives pour *C. Burnetii*.

En principe, il n'est guère que *Ixodes holocyclus*, *Dermacentor andersoni*, *Orniphodorus turicata* et *Rhipicephalus sanguineus* qui soient dangereuses, car elles se fixent volontiers sur l'homme en même temps que sur les animaux.

Ainsi, *Ixodes holocyclus* est parasite des marsupiaux, des ruminants, de divers mammifères et de l'homme.

Dermacentor andersoni vit sur le bétail et l'homme.

O. Turicata, qui se nourrit principalement sur les rongeurs et l'homme, est cependant très ubiquiste et s'adapte fort bien aux mammifères domestiques et aux bovidés en particulier.

Rhipicephalus sanguineus est essentiellement parasite du chien et de l'homme.

On connaît encore trois espèces de tiques dont le rôle vecteur a été démontré : *Margaropus annulatus*, *Hyalomma savignyi*, *Rhipicephalus bursa*.

Margaropus annulatus est commun chez le bœuf, ainsi que *hyalomma savignyi*, qui vit également chez le mouton.

Toutes deux s'attaquent assez rarement à l'homme, mais il arrive qu'elles se fixent sur lui, après avoir quitté leurs hôtes habituels (BRUMPT).

Rhipicephalus bursa, très commun sur le gros bétail et les petits ruminants, se fixe quelquefois sur l'homme quand elle en a la possibilité, particulièrement sur les ouvriers d'abattoirs. Son rôle vecteur, sans être capital, est donc bien réel.

Enfin il existe beaucoup d'autres tiques vivant uniquement chez les animaux et qui ont été trouvées plusieurs fois spontanément infectées dans la nature. Ces espèces peuvent transmettre la maladie à l'homme, soit par leurs déjections très virulentes qu'elles dispersent dans l'atmosphère, soit par l'intermédiaire des animaux. C'est peut-être pour cela que le rôle des tiques n'est pas d'une importance moindre, car elles entretiennent l'infection parmi les animaux en les infectant périodiquement, contribuant indirectement, mais plus sûrement à l'éclosion et l'endémicité de la Q-Fever chez l'homme.

En ce qui concerne l'importance des poux dans la transmission de la maladie à l'homme, elle n'a pas été bien souli-

gnée jusqu'à présent. D'une part leur infection n'a été décelée qu'une fois depuis la découverte de la maladie, et d'autre part, ils sont tellement sensibles à la rickettsie qu'elle les tue. Il faut souligner cependant que leurs déjections sont très virulentes et dans un milieu fortement parasité, ils pourraient jouer un rôle.

VI. — VOIES DE PENETRATION

Disséminé par les matières virulentes qu'éliminent les animaux et l'homme, ainsi que par les déjections des tiques, le virus pénètre dans l'organisme de ses hôtes en empruntant diverses voies.

Dans les conditions naturelles on a signalé :

- La voie respiratoire par inhalation de l'air chargé de particules virulentes. Pour les auteurs anglais, cette voie serait la principale sinon l'unique [296].
- La voie digestive : chez l'homme par ingestion de lait, de beurre et de fromage provenant d'animaux infectés ou tout autre produit d'origine animale renfermant le germe. Chez les animaux en lècheant sur leur pelage les déjections répandues par les ixodidés, en absorbant une alimentation souillée par les urines de leurs congénères infectés; pour les jeunes à la mamelle en tétant le lait de leur mère infectée et chez le chien par ingestion d'enveloppes placentaires.
- La voie cutanée, à la suite de piqûres de tiques avec souillure de la plaie de piqûre par les déjections de l'acarien; par dépôt sur la peau excoriée de particules virulentes.

Expérimentalement on a pu transmettre l'infection par :

- La voie sous-cutanée chez la chèvre, le mouton, les bovins, le dromadaire, le chien, le chat, le cobaye, la souris et la poule.
- La voie respiratoire chez l'homme, la chèvre, le mouton, les bovins, le cobaye, la souris, le spermophile.
- La voie digestive chez l'homme, le chevreau, l'agneau, le veau, le chat, le pigeon, le moineau.
- La voie intra-veineuse chez le mouton, la souris, la poule.
- La voie intra-dermique chez l'homme et les bovins.

- La voie intra-mammaire chez la vache, soit par inoculation directe dans le parenchyme mammaire, soit par l'intermédiaire du canal galactophore.
- La voie intra-pulmonaire chez la chèvre, le mouton, le cobaye, le lapin, le spermophile.
- La voie intra-péritonéale chez le cobaye, la souris, la poule, l'oie et le pigeon.
- La voie sous-conjonctivale chez la chèvre, le mouton, le cheval, le mulet, le chien.
- La scarification cornéenne chez la chèvre et le mouton.
- La voie intra-cérébrale chez le cobaye et la souris.

PATHOGENIE

Cox. burnetii introduite dans l'organisme se développe primitivement au point d'inoculation et se dissémine secondairement dans tout l'organisme.

La phase de latence avant la généralisation de l'infection est fonction de la virulence de la souche, la dose du virus, la voie d'inoculation, et correspond à la période d'incubation. L'expérimentation démontre qu'il y a un seuil d'infection.

C'est à la phase de virémie qu'apparaissent les symptômes cliniques de la maladie.

Chez l'homme, la rickettsie présente un tropisme particulier pour le système respiratoire que l'on trouve aussi chez les animaux.

La maladie est rarement mortelle; elle évolue en général vers la guérison sans exclure toutefois, la possibilité des complications.

Après la disparition des symptômes, le virus se localise dans les différents viscères ou se développe et s'élimine progressivement par les hémonctoirs naturels.

A la suite d'une première atteinte, la maladie laisse dans les organismes atteints une immunité solide à toute épreuve d'une durée variable suivant les espèces.

Mais la pathogénie de la Q-Fever est loin d'être totalement élucidée et il existe encore beaucoup de points obscurs.

Chez nos animaux domestiques, on observe la fixation du virus dans la glande mammaire et les enveloppes placentaires en l'absence de tout signe clinique. Nous savons que le bétail peut facilement être infecté par les voies mammaires, mais l'infection naturelle du pis est probablement une localisation d'origine homotogène (STOENUER 1951).

Des expériences prouvent que le virus ne traverse pas la barrière placentaire; or l'apparition de l'infection dans un placenta en l'absence d'infection chez le taureau, est un peu dif-

ficile à comprendre, parce que quoique le taureau puisse aisément se guérir de l'infection, il doit y avoir des anticorps comme reste de cette infection.

La prédilection marquée pour les mamelles et le placenta chez les animaux domestiques devrait aussi être valable chez la femme, mais ceci n'a pas été observé jusqu'à présent.

D'autre part, chez les vaches, il y a une bonne corrélation entre l'excrétion de rickettsies dans le lait et le titre en anticorps dans le lait quoiqu'il n'y ait pas le même rapport entre les rickettsies dans le lait et le titre du sang. FINDLAY se demande si cela est en rapport avec son hypothèse, c'est-à-dire de considérer la maladie comme étant le siège d'une production d'anticorps ?

Le haut titre d'anticorps dans le lait coïncide avec un haut degré d'infection (comme cela arrive avec la brucellose) en lui-même semble être une anomalie à moins qu'il n'ait pas de rapport entre les agglutinines, les sensibilisatrices et l'effet protecteur.

TRAITEMENT

Le traitement de la Q-Fever est actuellement au point.

Les seuls médicaments actifs sur la rickettsie sont certains antibiotiques.

L'inefficacité des sulfamides, de la pénicilline et de la streptomycine ont fait écarter ces derniers au profit de l'auro-mycine, de la chloromycetine et de la terramycine qui ont donné des résultats très encourageants.

On emploie la chloromycetine à la dose de 5 grammes pendant les 24 premières heures, puis 3 grammes par jour pendant 10 jours. La terramycine est administrée à raison de 3 grammes, puis 2 grammes par jour en 4 prises.

L'auro-mycine à raison de 1 gr. 5 par jour pendant une semaine.

PROPHYLAXIE

A) LA PROPHYLAXIE MEDICALE a été récemment étudiée et semble pouvoir donner de bons résultats chez l'homme tout au moins.

Jusqu'à présent on a utilisé que l'immunisation active.

Elle se pratique par l'inoculation sous la peau de cultures de *C. Burnetii* sur sac vitellin de l'embryon de poulet purifiées et inactivées en général par le formol.

SMADL, SNYDER et ROBBINS [334] indiquent qu'ils furent capables d'amener des cobayes à résister à l'infection avec des vaccins préparés à partir de cultures de *C. Burnetii* sur sac vitellin d'embryon de poulet.

L'immunité obtenue n'était pas absolue puisque des épisodes fébriles de courte durée se produisirent chez ces animaux éprouvés par l'inoculation de fortes doses de virus. Ils remarquèrent aussi que toutes les personnes vaccinées, sauf deux, développèrent dans leurs sérums des anticorps spécifiques fixant le complément.

MERKLYOHN et LENNETTE, dans un rapport préliminaire, mentionné par LENNETTE [334], ont employé un type de vaccin similaire sur le personnel d'un laboratoire, constamment exposé à l'infection. Ils remarquent que sur presque 100 personnes ainsi vaccinées, aucun cas de Q-Féver cliniquement évident ne s'était produit.

LUOTO, WINN et HUEBNER ont essayé de déterminer l'activité d'un vaccin tué en l'expérimentant sur des vaches laitières, placées dans trois laiteries connues comme étant infectées par *Coxiella Burnetii*. Pendant une période de trois à neuf mois, au cours de laquelle les vaches étaient exposées à l'infection naturelle, on a dépisté les anticorps sériques contre *C. Burnetii* et recherché la présence de la rickettsie dans le lait de chaque animal. La moitié des vaches non vaccinées a été reconnue infectée. En revanche, la vaccination a engendré une

résistance à la contamination. En effet chez les vaches non vaccinées, les réactions de fixation du complément positives étaient trois fois plus fréquentes que chez les vaches vaccinées, et les vaches non vaccinées éliminaient beaucoup plus fréquemment que les autres (5 contre 1) des rickettsies dans le lait. Ces constatations montrent que le vaccin possède une certaine efficacité.

B) LA PROPHYLAXIE SANITAIRE est extrêmement complexe. Les mesures à prendre semblent bien difficiles à réaliser.

On ne peut guère songer à détruire les animaux sauvages réservoirs de virus, ni à faire disparaître par des bains ixodiques toutes les tiques hébergées par les animaux domestiques. D'autre part les déjections des tiques qui se répandent dans la nature sont très virulentes.

La présentation ci-dessus des faits connus concernant l'histoire de la maladie, démontre que le gros bétail, les moutons et les chèvres ainsi que d'autres animaux domestiques sont à la base de l'infection humaine.

On a montré qu'il y a de grandes chances pour que l'entourage des animaux devienne contaminé et ceci sur une grande échelle et parce que la rickettsie a été isolée de l'air chargé de poussière, recueillie dans les bâtiments abritant les animaux contaminés et de plus, parce que plusieurs cas de laboratoire sont expliqués le plus clairement, par la transmission du germe par l'air. Des mesures sanitaires apparaîtraient donc tout indiquées. Cependant celles-ci seraient difficiles à prendre dans la campagne quand on considère que le placenta ainsi que le lait secrété par les animaux infectés renferment beaucoup de Rickettsies.

Souvent les excréments, l'urine et les sécrétions nasales renferment le virus.

Puisqu'il n'y a aucun symptôme apparent dans la grande majorité des cas chez les animaux infectés, et jusqu'ici aucune évidence de perte économique pour le propriétaire de tels animaux, des mesures sanitaires pratiques seraient difficiles à appliquer, vu l'économie de ces animaux. Il serait également difficile d'identifier, d'isoler ou de réduire les mouvements des animaux contaminés, pour empêcher efficacement la transmission de l'infection à l'homme et aux autres animaux.

D'autre part, le traitement d'un pis infecté est probable-

ment inefficace et sûrement pas économique. En effet, LUOTO, WINN et HUEBNER [296], dans un article signalent que quoique l'auréomycine soit efficace dans le traitement de la Q-Fever chez l'animal expérimentalement infecté et chez l'homme, il ne semble pas être un agent efficace pour traiter les vaches laitières contaminées. SMADEL fit la même remarque pour la chloromycétine. C'est une chose très différente de traiter les cas de la maladie ou les transmetteurs.

Enfin, la pasteurisation du lait, même si elle est complètement efficace, n'agira pas, naturellement sur les autres sources de contagion ni sur les risques de contagion aérogène pour les ouvriers manipulant le lait avant l'emploi de ce procédé de stérilisation, lesquels peuvent être considérables.

Il reste beaucoup de travail à faire au sujet des animaux, mais l'évidence actuelle est que l'éradication n'est pas très praticable. Des informations complémentaires sur la Q-Fever chez les animaux sont indispensables.

C) LA PROPHYLAXIE MEDICO-SANITAIRE, dans l'état actuel de nos connaissances, se résume aux mesures suivantes:

1° *Dans un milieu infecté :*

- Traitement des sujets malades par la Chloromycétine, l'auréomycine ou la Terramycine.
- Dépistage des animaux infectés grâce aux réactions sérologiques.
- Application d'un traitement du lait et des produits laitiers par chauffage.
- Il est recommandé de vacciner le personnel de laboratoire et les autres personnes susceptibles d'être gravement exposées à la Q-Fever.
- Les résultats préliminaires obtenus sur l'efficacité des méthodes de vaccination chez les animaux sont encourageantes, et la possibilité d'une immunisation artificielle des animaux domestiques devrait faire l'objet de recherches poussées.

2° *Dans un milieu non infecté*, il y aurait lieu de tenir compte des dangers qui peuvent résulter de l'importation d'animaux en provenance de territoires où la Q-Fever existe à l'état enzootique.

DEUXIEME PARTIE

LA QUERRY FEVER EN GRECE

LA MALADIE CHEZ L'HOMME

La seconde guerre mondiale a été la cause de déplacements massifs de populations, et surtout de troupes étrangères, dans des pays où existaient certaines épidémies connues ou non qui ont fait leur apparition sous forme épidémique chez des sujets étrangers non immunisés contre les diverses maladies locales. Citons, par exemple, les fièvres récurrentes, le typhus exanthématique, les rickettsioses d'Extrême-Orient.

C'est dans des conditions analogues que la Q-Fever a fait son apparition en Grèce pendant cette dernière guerre.

Les troupes allemandes qui les premières ont envahi les Balkans et par la suite les anglo-américains, furent atteints d'une maladie du système respiratoire d'allure épidémique. Les premiers cas ont été signalés en 1941, pendant que les allemands envahissaient la Bulgarie, Yougoslavie, Grèce et plus tard la Russie du Sud et l'Italie. Les soldats allemands se sont montrés très réceptifs à l'infection et ont servi à mettre en évidence cette maladie passée jusqu'alors inaperçue dans ces pays. De la même façon ont servi les anglo-américains, qui ont débarqué en Italie du Sud.

La population grecque paraissait jouir d'une immunité solide à cause de l'endémie, mais de nombreux cas furent signalés parmi les civils vers la fin de l'occupation, et plus tard, après l'arrivée des anglais.

La maladie a atteint des milliers de soldats des troupes étrangères, surtout parmi les unités qui stationnaient au Mont Olympe dans la Thésalie, à tel point que les médecins allemands appelèrent celle-ci FIEVRE D'OLYMPE. Cependant la maladie et étant donné son allure grippale, prit le nom de GRIPPE DES a été retrouvée ultérieurement dans d'autres pays Balkaniques BALKANS.

Conformément aux descriptions cliniques du médecin allemand IMHAUSER, nous avons à signaler que la maladie faisait

son apparition brutalement parmi les troupes allemandes, que céphalées, douleurs rétro-orbitaires et dans les articulations, grand frisson, forte hyperthermie, catarrhe nasal, congestion de la conjonctive et pleurodynie étaient les symptômes prodrômiques. Plus tardivement, on notait une expectoration, souvent très abondante et striée de sang. Enfin au début de la deuxième semaine, on trouvait sur des clichés radiologiques, des condensations pulmonaires arrondies et localisées à proximité du médiastin. On signalait quelquefois une pleurésie humide avec peu de liquide.

Au point de vue hématologique, on a observé de la leucopénie qui persistait jusqu'à la fin de la maladie.

Un caractère de haute importance épidémiologique était celui de la succession des vagues épidémiques chaque année à la même époque, débutant l'hiver avec un maximum de cas au printemps et disparaissant en Juillet-Août.

En 1943, de nombreux cas de broncho-pneumonie furent signalés parmi les habitants d'Athènes, Salonique, Lamia et beaucoup d'autres villes grecques. Cet événement a provoqué une grande inquiétude dans les milieux médicaux grecs et de nombreux médecins ont tenté avec persévérance d'élargir le domaine des connaissances sur la nature de cette maladie.

Les auteurs allemands émettent l'hypothèse de l'existence d'une entité nouvelle d'origine locale.

Cette même maladie, qui a sévi parmi de nombreuses unités de troupes anglaises et américaines en Grèce, en Italie et en Corse, en 1944-1945, a été étudiée cliniquement, puis avec les recours des laboratoires, par divers médecins alliés, qui au début, la considéraient comme une pneumonie atypique.

C'est à J. CAMINOPETROS [78, 79, 51] de l'Institut Pasteur d'Athènes a qui l'on doit le diagnostic de ces curieuses épidémies. En effet, en 1943, cet auteur a déterminé chez le cobaye inoculé avec du sang de soldats allemands une rickettsiose, fébrile sans réaction scrotales. Il réussit aussi à mettre en évidence le virus dans les crachats des malades et isole sur cobaye plusieurs souches du germe. Les germes de cette affection furent envoyés dans du sang de cobaye aux Etats-Unis où ils furent identifiés à l'agent de la Q-Féver australienne. Cette souche européenne prit alors le nom de « BALKANS GRIPPE STRAIN ».

Les recherches de J. CAMINOPETROS ont été confirmées et généralisées par les auteurs alliés qui ont étudiés cette maladie en Europe Méridionale, et en ont publié les résultats dans le dernier Numéro de l'American Journal of Hygiène de Juillet 1946 [51].

La maladie a été observée en Grèce surtout chez les adultes, mais plusieurs observations confirment que la contamination est plus fréquente chez les enfants. D'après CAMINOPETROS, la contamination en Grèce s'effectuerait très probablement pendant l'enfance sous une forme très bénigne, de telle sorte que le diagnostic est difficile à faire. Parmi les adultes qui seraient atteints, il y a ceux qui jusqu'à ce moment de leur vie ont échappé à la maladie, soit tous ceux qui avec le temps ont perdu leur immunité acquise après une première atteinte.

En hiver et au printemps 1946-47, l'auteur observa 40 cas de maladie chez les soldats anglais dans un hôpital militaire d'Athènes (Psychikon), 6 cas chez des soldats grecs en collaboration avec les médecins KALLITZANTZIS et PAPANICOLAOU à l'hôpital militaire de Rimini, et 4 cas chez des aviateurs grecs à l'hôpital de l'aviation en collaboration avec les médecins TRIVISAS et COROMBILIS.

G. TSANGRIDES et J. CAMINOPETROS observent ensuite 16 cas typiques parmi les civils à Athènes.

Dans la région de Salonique, KLONIZAKIS observe plus de 200 cas parmi les soldats grecs et la population et sur 20 de ces cas il effectue une étude très détaillée.

Des cas de maladie ont été observés dans toute la Grèce. Cependant faute de moyens d'investigation à cause de circonstances difficiles que le pays traversait à cette époque, de nombreux cas furent non diagnostiqués. D'après les auteurs grecs le nombre total des cas survenus jusqu'à présent dépasserait plusieurs milliers.

Des recherches ultérieures de J. CAMINOPETROS établissent que :

- 1° Le virus se conserve dans le sang virulent additionné de citrate de soude à la température ordinaire pendant au moins 2 ans. La virulence reste inchangeable.
- 2° L'instillation nasale du cobaye avec du sang virulent produit une infection inapparente.
- 3° Si on filtre du sang qui a subit l'hémolyse par l'eau distillée

sur papier filtre et ensuite sur bougie de porcelaine, le virus traverse les filtres N° 2 et N° 3.

- 4° Sur des frottis de rate, on observe des rickettsies de différentes dimensions, soit intra-cellulaires, soit extra-cellulaires, en amas ou en longs filaments.
- 5° L'infection se transmet très facilement chez les cobayes sains placés au voisinage des cobayes malades.
- 6° L'inoculation intra-cérébrale produit une forme apparente de la maladie.
- 7° On n'observe pas de rechutes l'immunité acquise après infection cliniquement déclarée ou inapparente étant très solide.

L'INFECTION ANIMALE

LA MISE EN ÉVIDENCE DE L'INFECTION ANIMALE.

LA CHÈVRE ET LE MOUTON SOURCES DE CONTAGION POUR L'HOMME.

L'apparition de la Q-Fever sous forme d'une maladie du système respiratoire de l'homme et son installation dans une grande étendue de la Méditerranée Orientale, Grèce, Italie, Bulgarie et Russie du Sud, ne pourrait pas s'expliquer par le même mode de contagion connu en Australie et en Amérique à cette époque. En effet, les poussées épidémiques de bronchopneumonie observées en Grèce avec recrudescence hiverno-vernale, alors que les tiques manquent totalement; d'autre part, l'arrêt brusque des épidémies au début de la saison chaude au moment où les tiques font justement leur apparition pour atteindre le maximum de leur développement en automne, excluent le rôle de ces parasites dans l'éclosion de ces épidémies.

La transmission interhumaine, bien qu'elle soit possible à cause de la présence du virus dans les crachats des malades, ne saurait expliquer tous les faits épidémiologiques, en particulier, l'interruption des épidémies en été.

L'hypothèse d'un réservoir de virus semblait s'imposer. Or l'aire de distribution géographique de la maladie à cette époque, Grèce, Italie, Yougoslavie, Bulgarie, Asie Mineuse, correspondait à celle de l'élevage des moutons et des chèvres comme producteurs de lait.

En Grèce, ces animaux l'emportent beaucoup en nombre (5.000.000 chèvres + 2.500.000 moutons approximativement) par rapport aux vaches, dont le rôle épidémiologique dans la maladie est insignifiant inversement aux Etats-Unis où surtout les vaches abondent et où les populations américaines consomment du lait de vache presque exclusivement.

C'est J. CAMINOPETROS qui eut l'idée de rechercher l'infec-

tion chez les animaux. Pour confirmer son hypothèse, l'auteur a recherché des animaux présentant des signes cliniques de la maladie ou réagissant positivement à l'antigène de la Q-Fever.

Le premier moyen d'investigation employé par l'auteur pour le dépistage de l'infection chez les animaux, était la sérologie, comprenant la séro-agglutination et la déviation du complément.

La réaction de la déviation du complément a été particulièrement étudiée à Bethesda, près de Washington par les laboratoires du Service National de Santé des Etats-Unis. A sa visite dans ces laboratoires, J. CAMINOPETROS, s'était entendu avec le Docteur HUEBNER afin que ce dernier examine tous les sérums qui lui seraient parvenus pendant la coulée de ses recherches épidémiologiques sur la Q-Fever.

Celles-ci ont commencées en 1946 et elles se sont adressées principalement à deux animaux : *La chèvre et le mouton*.

Grâce à la réaction de la déviation du complément, on a pu déceler des chèvres et des moutons réagissant positivement à l'égard de Cox. burnetii.

Les premiers échantillons de sang furent prélevés sur des animaux des abattoirs municipaux. Dans ces abattoirs, on amena des animaux provenant de diverses localités de toute la Grèce ainsi que de l'Asie Mineure.

Le nombre des réactions positives concernant les animaux grecs, fut très restreint. D'autre part, le titre de ces réactions positives était très bas dans la plupart des cas.

Ces résultats pourraient égarer l'auteur de son opinion logique et lui faire croire que la maladie était peu fréquente et sporadique chez les animaux. Il a été protégé de cette erreur, car il connaissait, d'une part, que des résultats négatifs avaient été enregistrés chez des sujets qui, comme le personnel de l'Institut Pasteur d'Athènes, vivant dans une ambiance fortement contaminée, n'auraient pas échappé à une infection apparente ou inapparente. D'autre part, ses recherches expérimentales démontraient que les petits ruminants étaient très sensibles à l'infection. En effet, l'instillation nasale des chèvres et des moutons avec du sang de cobaye virulent provoque une infection grave analogue à celle observée chez l'homme.

Basé sur ces constatations, l'auteur inocula un assez grand nombre d'animaux avec le virus et pratiqua la réaction de fixa-

tion du complément après l'évolution de la maladie, il observe qu'un très grand nombre de ces animaux donnaient des réactions négatives et pour ceux qui réagissaient positivement, c'était encore à des titres assez bas. Pourtant tous ces animaux avaient présenté des signes graves de la maladie.

Ces expériences donc, démontrent que les chèvres et les moutons sont de mauvais producteurs d'anticorps. C'est pourquoi le dépistage de l'infection par ce procédé n'a pas donné les résultats escomptés.

Cependant J. CAMINOPETROS continue ses recherches et découvre que le virus se localise dans la glande mammaire des femelles en lactation, où il se développe et se laisse excréter dans le lait qui devient ainsi contagifère pour l'homme et les animaux. Ce caractère de l'infection animale est d'une importance capitale. En effet, le lait des animaux constitue un facteur épidémiologique de premier ordre dans la transmission de la maladie à l'homme et aux animaux.

Dans notre pays, c'est la virulence du lait qui conditionne l'incidence saisonnière de la maladie.

Dans les chapitres suivants, nous donnerons les détails de ces expériences qui prouvent les faits allégués ci-dessus.

LA SENSIBILITÉ DES ANIMAUX DOMESTIQUES AU VIRUS DE LA Q-FEVER.

Dans notre étude générale de la maladie, nous avons déjà donné les grandes lignes sur la sensibilité expérimentale des animaux domestiques au virus de la Q-Fever.

Nous nous occuperons à présent des expériences faites en Grèce par J. CAMINOPETROS et E. MATTHEAKIS en cette matière.

Les animaux utilisés pour ces expériences provenaient des divers quartiers d'Athènes et d'autres régions de la Grèce. Quelques-uns venaient de l'Asie Mineure importés en vue de la boucherie.

Dans une première expérience (22 avril 1947), les auteurs inoculent :

- 1) 1 chevreau, 1 agneau par voie intra-pulmonaire avec du sang infecté humain.
- 2) 1 chevreau et 1 agneau par instillation nasale de sang virulent humain.

- 3) 4 jeunes chiens, 2 porcs, par voie intra-pulmonaire avec du sang infecté.
- 4) 1 porc, 2 jeunes chiens, par instillation nasale de sang infecté.

Pour chaque série d'animaux, on a employé deux cobayes comme témoins inoculés par voie intra-pulmonaire, intra-péritonéale ou sous-cutanée.

Après une incubation de 6 à 10 jours, tous les chevreaux et les agneaux ont présenté une hyperthermie élevée d'une durée de 7 à 12 jours.

Parmi les animaux réagissants, tous ceux qui étaient inoculés par voie intra-pulmonaire et par instillation nasale, ont présenté des symptômes de broncho-pneumonie.

Le sang des chevreaux et des agneaux malades s'est montré virulent pour le cobaye pendant toute la période de l'hyperthermie.

Dans une deuxième série d'expériences (4 Mai 1947), ces auteurs inoculent 5 chevreaux âgés de 40 jours environ élevés par le Docteur Minas au Vieux-Phalène, près de la Côte. Les trois premiers ont été inoculés avec du sang provenant de deux chevreaux de l'expérience précédente.

Après 8 à 10 jours depuis l'inoculation, les chevreaux font une réaction fébrile accompagnée de grands frissons.

Au point d'inoculation se développe un nodule inflammatoire qui suit l'évolution de la courbe thermique qui tombe dans tous les cas en lysis.

La ponction du cœur en vue de prélever du sang, pratiquée en pleine évolution de la maladie a décelé un épanchement péricardique assez abondant (20-30cc.). Le sang de tous les chevreaux s'est révélé virulent pour le cobaye pendant toute la durée de la réaction fébrile.

Un chevreau a succombé deux jours après la chute de l'hyperthermie. A l'autopsie on trouva une rate très hypertrophiée avec des adhérences péritonéales. Le péricarde épaissi et piqué de petites granulations (à cause de la ponction), contenait beaucoup de liquide. Des frottis pratiqués avec du matériel virulent prélevé par curetage de la lésion cutanée ont mis en évidence des rickettsies en grand nombre en amas intra et extra-cellulaires.

Quelques temps après, les auteurs inoculent 2 chèvres en

lactation, mères des chevreaux précédents. Toutes deux réagissent par un état fébrile grave, présentant une évolution identique à celle des chevreaux. Leur sang se montre virulent pour le cobaye.

Dans une troisième série d'expérience (9 Juin 1947) les auteurs inoculent :

- 1) 4 jeunes moutons par voie sous-cutanée.
- 2) 2 chevreaux, 2 mulets, sous la conjonctive de la paupière supérieure.
- 3) 6 chiens dont 4 par voie sous-cutanée et 2 sous la conjonctive.
- 4) 2 jeunes chats dont 4 par voie sous-cutanée et 4 sous la conjonctive.

Les moutons, après une incubation de 6 à 10 jours font une forte réaction fébrile avec nodule inflammatoire au lieu d'inoculation qui suit l'évolution de la courbe thermique.

Les chevreaux et les mulets manifestent une inflammation intense de la conjonctive accompagnée d'une élévation de la température qui dure 6 à 8 jours.

Les chiens présentent une réaction fébrile sans nodule inflammatoire au point d'inoculation, tandis que les chats ne présentent ni réaction locale ni générale.

Le sang des moutons, chevreaux et mulets était virulent pour le cobaye pendant toute la durée de la réaction fébrile. Au contraire, le sang des chiens et des chats n'a pas transmis la maladie au cobaye.

La réaction de la déviation du complément a été positive pour le sérum des chiens et des chats, négative pour les moutons, chevreaux et mulets.

Dans une quatrième série d'expériences, les auteurs inoculent 6 moutons, 1 bélier, 2 agneaux, 3 chevreaux, 3 chèvres (une en lactation, provenant d'Athènes « G », une autre en lactation provenant aussi d'Athènes « D »; une chèvre stérile à peine importée de Turquie « T », 2 d'Athènes étaient en contact avec des cobayes infectés et présentaient une réaction de déviation du complément positive avant l'inoculation. Tous ces animaux donc, subissent une instillation nasale avec du sang virulent.

Chez quelques-uns on a inoculé 2 à 3 cc. de sang de cobaye virulent sous la conjonctive de la paupière supérieure.

A part les deux chevreaux et les deux agneaux qui étaient inoculés pour la seconde fois et du bouc qui présentait une réaction de déviation du complément positive, tous les autres animaux après une incubation de 6 à 9 jours présentent une infection grave accompagnée de toux et de dyspnée.

A l'auscultation, on percevait des râles disséminés et la radiographie de 2 chèvres décelait des foyers congestifs des poumons.

Chez les animaux auxquels on avait pratiqué en plus l'inoculation sous conjonctivale, on avait observé une ophtalmie grave de longue durée, qui avait évolué dans un cas jusqu'à kerato-cône, mais qui a regressé sans laisser de séquelles appréciables de la cornée.

Le bélier qui a fait une maladie grave a servi pour transmettre l'infection à une chèvre E D en lactation par instillation de sang dans les narines. En même temps elle a été inoculée avec du sang virulent de la chèvre G, une autre jeune chèvre A en lactation provenant d'un quartier du Vieux-Phalène. Cette dernière fut trouvée immunisée.

La chèvre E D a fait une broncho-pneumonie très grave et une ophtalmie très intense. Dans tous les cas, malgré les phénomènes intenses de la broncho-pneumonie, la toux était toujours sèche.

Chez quelques chèvres et surtout chez des moutons on a constaté du jetage assez abondant.

La chèvre E D a présenté du catarrhe nasal et l'inoculation du jetage au cobaye pratiquée à 2 reprises, une fois vers le milieu de la maladie, et l'autre quelques jours après la chute de l'hyperthermie, fut positive la première fois. Sur des frottis de la conjonctive et de la cornée des animaux ayant eu de l'ophtalmie, on avait décelé des rickettsies intra et extra-cellulaires en grand nombre.

Enfin l'inoculation au cobaye des urines de ces animaux pratiquée à plusieurs reprises à des stades différents de la maladie fut toujours négative.

Par contre, le lait des chèvres s'est montré virulent pour le cobaye, très tôt au cours de la maladie et pendant toute la lactation.

Les expériences précédentes acquièrent une plus grande importance par l'observation d'une chèvre en lactation qui avait présenté spontanément une broncho-pneumonie grave, après s'être mise en contact pendant quelques jours dans l'Institut avec des chèvres malades. Le lait de cette chèvre s'est montré aussi virulent vers la fin de sa maladie et pendant toute la période de la lactation.

Des échantillons de lait virulent conservés à l'air froid pendant au moins trois mois, se sont montrés constamment virulents, tandis que le virus disparaissait rapidement après la fermentation acide du lait.

Toutes ces expériences démontrent l'extrême sensibilité des chèvres et des moutons au virus de la Q-Fever. Quant aux autres animaux, J. CAMINOPETROS, signale que l'âne se révèle également sensible, peut-être autant que la chèvre.

APPARITION DU VIRUS DANS LE LAIT DES CHÈVRES ET DES BREBIS INFECTÉES.

Au cours des expériences précédentes, la lactation avait cessé chez les brebis et persistait chez quelques chèvres.

Ainsi J. CAMINOPETROS et E. MATTHEAKIS ont pu inoculer des cobayes avec le lait de la chèvre G chez laquelle la maladie persistait encore (2^e jour de l'hyperthermie, le 3 juillet 1947). L'inoculation a été faite par voie sous-cutanée, intra-pulmonaire et intra-péritonéale avec 2 cm³ de lait pour chacune. Après une incubation de quelques jours, les cobayes font la maladie typique.

L'expérience a été répétée le 12 Août 1947, c'est-à-dire deux jours après la chute de l'hyperthermie chez la chèvre G. Des cobayes reçoivent par les voies précédentes du lait de chèvre G, et d'autres de la chèvre ED qui a été malade trois jours auparavant, ils réagissent positivement dans les deux cas.

Une troisième expérience pratiquée le 19 Août 1947, soit 9 jours après la chute de l'hyperthermie chez la chèvre G et 10 jours chez la chèvre ED, a donné encore des résultats positifs.

Dans une quatrième expérience, ces auteurs (le 29 Août 1947) examinent le lait de 3 chèvres, soit de la G, ED et d'une autre D inoculée en même temps que la G, le 12 Juillet 1947. Le lait renfermait le virus chez toutes les trois.

Dans une cinquième expérience, le 18 Septembre 1947, et a une sixième, le 6 Octobre 1947 qui furent exécutées avec du lait de trois chèvres, E D, G et D. Le résultat fut de nouveau positif.

Par ces expériences, il était définitivement établi que l'apparition du virus dans le lait se faisait dès les premiers jours et qu'il persistait au moins pendant trois mois après la fin de la maladie.

Ce fait d'ordre expérimental a été souvent vérifié par le dépistage de l'infection chez des troupeaux des alentours d'Athènes dont l'inoculation du lait au cobaye a révélé beaucoup de chèvres et de moutons porteurs de *Cox. burnetii*. En effet, autour d'Athènes plusieurs troupeaux de chèvres laitières (race Malte) sont élevées.

Le 22 Août 1947, CAMINOPETROS et MATTHEAKIS, visitent un troupeau du delta de Phalène, dans le voisinage des habitations des troupes britanniques, et effectuent des prélèvements de lait. 4 échantillons de lait furent inoculés séparément à 4 cobayes et les autres après mélange par groupe de deux à la dose de 2 cc. par voie intra-péritonéale et 2 cc. par voie sous-cutanée. Après une incubation de 15 à 20 jours, les cobayes font une réaction typique. Les résultats ont été positifs avec deux échantillons purs et 2 échantillons de mélange. Donc le virus existait chez quatre chèvres au moins.

Le 26 Août 1947, les auteurs font des prélèvements de lait dans un autre troupeau de chèvres avec lequel il existait des brebis en gestation.

Huit échantillons de lait furent prélevés sur huit chèvres et inoculés par mélange de deux à quatre cobayes. Un cobaye fait une maladie typique après incubation de neuf jours.

Plus tard, le 14 Janvier 1948, les auteurs font le contrôle laitier dans le même troupeau à des chèvres et à des brebis qui venaient de mettre bas. Sur six échantillons de lait de chèvre prélevés, 3 étaient positifs. Une brebis qui venait de mettre bas et qui une semaine auparavant avait une broncho-pneumonie grave, renfermait le virus dans son lait. Le 2 février 1948, on a examiné le lait de deux autres brebis qui avaient présenté également de la broncho-pneumonie grave. Cet examen a donné des résultats positifs dans les deux cas.

Il est à signaler que ces trois dernières brebis venaient d'arriver de Chios.

KLONIZAKIS, examine 80 échantillons de lait de moutons et 20 de chèvres, prélevés sur des troupeaux des alentours de Salonique et trouve qu'un grand nombre de ces spécimens renferment le virus.

LE SORT DU VIRUS APRÈS LA GESTATION DES FEMELLES PRÉALABLEMENT INFECTÉES.

Chez la chèvre ED qui après avoir fait sa maladie expérimentale renfermait le virus dans son lait et qui plus tard donna naissance à trois chevreaux, CAMINOPETROS eut l'occasion de faire l'autopsie d'un de ces chevreaux, mort à la naissance, et de rechercher le virus dans ces viscères par inoculation au cobaye. Le résultat de cette opération a été négatif.

Dans les 8 jours qui suivaient, l'auteur observe chez le seul chevreau qui a survécu de la chèvre précédente, une forte réaction fébrile qui a duré 12 jours sans autre signe apparent. Deux prélèvements de sang effectués à des stades différents de la maladie pendant la réaction fébrile ont montré par inoculation au cobaye qu'il s'agissait de Q-Fever.

La même chose a été observée sur cinq autre chevreaux nouveaux-nés des chèvres G et D, dont le lait contenait le virus. C'est vers le 10^e jour après la naissance que les chevreaux furent malades.

Cette constatation a été confirmée aussi dans un autre troupeau (EDEN-PULERE) où 9 chevreaux et 5 agneaux furent trouvés naturellement infectés par le virus de la Q-Fever.

Les observations concernant l'infection des nouveaux-nés que nous venons d'énumérer, constituent des exemples très démonstratifs d'infection naturelle par le lait et mettent en évidence le rôle du lait comme source d'infection. Elles démontrent en plus qu'au cours de la gestation, le virus persiste dans la glande mammaire inerte, tandis que les embryons continuent leur développement, indemnes de l'infection de leur mère.

Enfin il est à remarquer que la période de lactation, et son interruption pendant la gestation se superposent avec l'apparition et l'arrêt des épidémies.

PARTICULARITÉ IMMUNOLOGIQUE PRÉSENTÉE PAR LES CHÈVRES ET LES MOUTONS INECTÉS DE Q-FEVER.

Au cours de ses recherches, J. CAMINOPETROS observe un autre fait bien important aussi, concernant l'infection des petits ruminants. Il s'agit de l'absence presque constante d'anticorps spécifiques permettant la réaction de fixation du complément chez des chèvres et des moutons infectés et porteurs du virus dans leur lait.

La réactivité humorale diminuée de ces animaux est en contradiction avec la grande sensibilité de leur système respiratoire.

Le cobaye qui, par contre, montre d'une façon tout à fait constante et précoce des anticorps spécifiques à un taux très élevé ne réagit que par une infection inapparente à l'instillation nasale du virus.

Le dépistage donc de l'infection de ces animaux par la méthode de déviation du complément s'avère insuffisante. Cependant, grâce à cette méthode CAMINOPETROS a pu dès le début de ses recherches trouver un certain nombre de sérums positifs parmi des chèvres originaires de Grèce et de l'Asie Mineure.

Voici les résultats des fixations du complément exécutées par le Docteur HUEBNER au Laboratoire des maladies infectieuses dirigé par le Docteur ARMSTRONG du Service d'Hygiène des Etats-Unis à Bethesda.

Chèvres originaires d'Asie Mineure :

- Le 27 décembre 1946 sur 41 chèvres, 5 résultats positifs, 2 au taux de $1/8$ et 3 au taux de $1/16$.
- Le 29 Mai 1947, sur 42 chèvres, 2 résultats positifs à $1/32$.
- Le 20 Juin 1947, sur 14 chèvres, 1 résultat positif à $1/16$.
- Le 1^{er} Juillet 1947, sur 8 chèvres, 1 résultat positif à $1/256$.
- Le 22 Août 1947, sur 19 chèvres, 2 résultats à $1/8$.

Soit au total, 11 cas positifs sur 127 chèvres, c'est-à-dire 8,5 %.

Les résultats de la déviation du complément se rapportant à des chèvres originaires de la Grèce continentale, pour la même période s'élève à 108 avec 2 résultats positifs seulement aux taux de $1/8$ et $1/16$.

Les résultats de la déviation du complément sur des échan-

tillons de sérum provenant d'animaux expérimentalement infectés, révèlent davantage la faible production des sensibilisatrices par la chèvre et le mouton.

- 1° Sur 16 chèvres inoculées en 1947 par instillation nasale du virus ou sous la conjonctive, on a eu 2 cas positifs aux taux de 1/64 et 1/16.
- 2° Sur 11 moutons inoculés en même temps que les chèvres et par les mêmes voies, on a trouvé 2 cas positifs aux taux de 1/66 et 1/8.
- 3° Sur 4 chevreux inoculés sous la peau, 2 furent trouvés positifs à 1/16.
- 4° Sur 7 chèvres inoculées par instillation nasale du virus ou sous la conjonctive, on a trouvé 1 cas positif et sur 3 moutons aucun cas positif.

D'autre part, 9 chevreux et 5 agneaux infectés naturellement par leur mère après leur naissance donnèrent tous des réactions négatives à l'égard de *C. burnetii*. La réinoculation de ces jeunes animaux effectuée un à deux mois après leur naissance a été pourtant inopérante.

Ces résultats sont très significatifs, puisque pour la grande majorité des animaux examinés sérologiquement, la fixation du complément a été effectuée sur des sérums prélevés à plusieurs reprises sur le même animal (jusqu'à 8 reprises pour les animaux examinés au début de l'année 1947) entre le 12 avril 1947 et le 7 septembre 1948.

KLONIZAKIS, pratiquant la réaction de fixation du complément sur 133 sérums de chèvres originaires de la Macédoine Centrale et Orientale, ne trouve que 3 cas positifs entre 1/8 à 1/64, pourtant l'inoculation du lait au cobaye a révélé davantage.

On voit que l'examen sérologique chez la chèvre et le mouton n'a pas la même valeur au point de vue diagnostique que chez l'homme et les cobayes. On doit combiner l'inoculation du lait de ces animaux au cobaye, procédé qui est évidemment limité à la période de lactation.

En ce qui concerne les Bovidés une enquête sérologique faite par KLONIZAKIS sur 36 sérums de Bœuf a donné des résultats négatifs.

RECHERCHE DE TIQUES INFECTÉES DE COX. BURNETII.

Toutes les tentatives de J. CAMINOPETROS pour déceler le virus dans le corps des tiques furent négatives.

KLONIZAKIS a récolté des lots de différentes tiques de chèvres, de moutons et de bovins des régions suivantes de la Macédoine : Salonique, Langada, Sochos, Stavros Chalkidikis, Polygyros, Katerini, Berria.

Des broyats de ces tiques furent inoculés à des cobayes qui n'ont pas réagi, leur sérum était négatif à l'égard de Cox. burnetii.

Le rôle donc des tiques dans la transmission de la maladie n'a pas été signalé en Grèce.

ENQUÊTE SÉROLOGIQUE RÉCENTE SUR L'INFECTION DES PETITS RUMINANTS EN GRÈCE.

Pour confirmer une fois de plus l'existence de la Q-Fever chez les animaux domestiques en Grèce, nous avons fait une enquête sérologique sur des sérums de chèvres, chevreaux et d'agneaux provenant de différentes localités de la Macédoine.

Les prélèvements de sang furent réalisés sur notre demande par le Docteur Jean PAPAGEORGIOU sur des animaux envoyés aux abattoirs municipaux d'Athènes.

Les sérums correspondants à ces prélèvements de sang furent préparés aux laboratoires de l'Institut Pasteur d'Athènes par les bons soins du Docteur J. CAMINOPETROS, Directeur du Service de Médecine Expérimentale de cet Institut, et expédiés ensuite à Lyon, le 20 mai 1952.

Voici la liste des échantillons envoyés :

1. Un échantillon de sérum d'une chèvre prélevé le 24-1-52.
2. 2 échantillons de sérum d'une chèvre (Bella) prélevé le 20-5-52. Cet animal fut malade et ensuite mourut de Q-Fever le diagnostic étant fait par les symptômes cliniques.
3. 1 échantillon de sérum d'une chèvre (Canella). Même que Bella.
4. 16 échantillons de sérum de 16 chevreaux choisis parmi 1.000 animaux originaires de la Macédoine.
5. 15 échantillons de sérum de 15 agneaux choisis comme précédemment.

Par suite d'accidents de transport, le nombre de sérums envoyé fut réduit à 2 sérums de chèvre, 12 de chevreaux et 10 sérums d'agneaux.

Nous remercions le Docteur Paul GIROUD, Chef du Service des Rickettsioses de l'Institut Pasteur de Paris qui a bien voulu se charger de nous faire les réactions sérologiques de ces échantillons et de nous avoir communiqué les résultats.

Résultats obtenus : Parmi les sérums examinés, le sérum de la première chèvre fut fortement positif à l'égard de Cox. burnetii +++++.

Le sérum de la deuxième chèvre (Bella ou Canella) fut négatif.

Deux échantillons de sérums d'agneaux furent eux aussi fortement positifs +++++ vis-à-vis de l'antigène de Cox. burnetii, tandis que huit autres furent complètement négatifs.

Les sérums des chevreaux furent tous négatifs.

Les résultats de ces sérums démontrent que l'infection persiste incontestablement chez les animaux en Grèce et que le danger pour l'homme est encore imminent.

En effet, d'après des renseignements très récents que nous possédons de la part des Docteurs J. CAMINOPETROS et P. KLO-NIZAKIS, la maladie n'a pas cessé d'exercer ses méfaits chez l'homme où elle sévit sous la forme épidémique au printemps et fin d'automne tandis que des cas sporadiques sont observés pendant toute l'année.

Il faudrait faire des recherches très poussées dans le secteur animal pour mettre en évidence la profondeur de l'infection chez nos animaux domestiques en Grèce.

CONCLUSIONS

I. La Query-Fever maladie humano-animale, découverte en 1935 en Australie a diffusé récemment dans plusieurs pays du monde tendant à devenir pan-endémique.

II. L'agent causal en est un germe de l'ordre des Rickettsiales : *Coxiella burnetii*.

III. L'infection clinique apparente est rare chez les animaux tandis que l'homme se comporte comme un révélateur de l'infection animale.

IV. Parmi les méthodes de dépistage de l'infection, le test d'hypersensibilité, la séro-agglutination microscopique et la déviation du complément s'avèrent les plus intéressantes.

V. Le lait et les enveloppes placentaires des sujets infectés chez les ruminants associés à la virulence des déjections des tiques et la résistance du germe aux agents extérieurs de destruction constituent des facteurs essentiels dans l'éclosion de la maladie.

VI. Parmi les modes de contagion l'infection aérogène semble la plus probable.

VII. Les observations mentionnées dans notre thèse démontrent que la Q-Fever n'est pas aussi bénigne qu'on a tendance à le croire et elle occupe une place importante dans la pathologie humaine.

VIII. L'éradication de la maladie se heurte à l'insuffisance des moyens actuels de prophylaxie médico-sanitaire.

IX. Le traitement de la Q-Fever de l'homme est actuellement au point grâce à l'efficacité de l'auréomycine, de la chloromycetine et de la terramycine.

X. Notre enquête sérologique confirme la persistance de l'infection chez les petits ruminants en Grèce qui constitue un danger certain pour l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS (A. B.), STAVELEY (J. M.), ROLLESTON (G.-L.), HENLEY (W.-E.).
and all. — Atypical Pneumonia. *Brit. Med. J.*, 1946, 1, 227-231.
2. ANDREW (R.). — La fièvre à tiques au nord de Queensland. *Med. J. Australia*, 1946, 2, 253-258.
3. ANGELA (G. C.), TURLETTI (G.) et SALASSA (R. M.). — Ricerche sierologica sulla infezione burnetiana e brucellare eseguite presso il civico Macello della città di Torino. *Minerva Med.*, 1952, 43, 218-220.
4. ANGUELOV. — La fièvre du Queensland chez l'homme en corrélation avec la rickettsiose des animaux domestiques et plus spécialement avec celle des chèvres. *Bull. of. Int. épizoot.*, 1952, 37.
5. Annual Report on the Health and Medical services of the state of Queensland for the year 1937-1938. « Q » fever Investigations, 45-54.
6. ANON. — Maladie de Derrick-Burnet. *Ann. Rep. Inst. Pasteur, Maroc* 1947, 5-11.
7. ANON. — Experimental Q-fever in man. *Brit. med. J.*, April 29 th, 1950, p. 1000.
8. ANON. — « Q » Fever. *Calif. Vet.*, 1950, 3, 26.
9. BANON. — Balkangrippe bei der Ziege. *Mh prakt. Tierheilk*, 1949, 1, 131.
10. AUFDERMAUS (M.). — *Helv. Med. Acta*, 1948, 15, 383.
11. BABUDIERI (B.). — Ricerche sulla febbre Q in Italia. *Acta Medica Italica, Mal. Inf. e Parasit.*, 1951, vol. VI, N° 1-2.
12. BABUDIERI (B.) et RAVAIOLI (L.). — Infezione sperimentale della pecora con « Coxiella burneti ». *R. C. Ist. Sup. san.*, 1952, 15, 195-214.
13. BABUDIERI (B.) et MOSCOVICCI (C.). — Experimental and naturel infection of birds by coxiella burneti. *Nature, Lond.*, 1952, 169, 195-196.
14. BABUDIERI (B.), BERNI (A.) et MANZI (F.). — Un episodio di febbre Q a Maccarese. *R. C. Ist. sup. san.*, 1952, 15, 358-375.
15. BABUDIERI (B.), VALLI (E.). — *Rend. Ist. Sup. Sanita*, 1950.
16. BADIALI (L.). — Infezione Sperimentale de C. burnetii nei Bovini. *zooprofilassi*, 1952, 7, 155-167.
17. BALBAIE (V.). — La Q-Fever dans le sud-est européen. *Medecina Romana*, Bucarest, 1947, 2, 30, 243-245.

18. BALDELLI (B.). — La febbre Q-nuova, entita morbosa transmissibile degli animali all'uomo. *Zooprofilassi*, 1950, 5, 143, 144-148, 151-164, 167-171 et 173-176.
19. BALDELLI (B.). — La febbre Q ovini. *Zooprophilassi*, 1950, 5, 369-372 et 375-383.
20. BAYLON (H.), BLOCH (P.), GIROUD (P.) et COUMEL (H.). — Au sujet des manifestations cardiovasculaires des rickettsioses et de leur évolutivité. *Bull. Mém. Soc. méd. Hôpit.*, Paris 1952, 68, 67-72.
21. BEATTIE (C. P.). — The spread of Q-fever. *Brit. Med. J.*, 1948, p. 1255.
22. BEEMAN (E. A.). — Q-fever. An. epidemiological note. *Publ. Hlth. Rep.*, Wash, 1950, 65, 88-92.
23. BELL (J. A.), BECK (M. D.), HUEBNER (R. J.). — Q-Fever in southern California. *J. A. M. Ass.* 1950, 142, 868-872.
24. BELL (J. A.), BECK (M. D.), SHAW (E. W.) and HUEBNER (R. J.). — Q-Fever studies in southern californnia. II. An. Epidemiological study of three hundred cases. *Publ. Hlth. Rept.*, 1949, 64, 41.
25. BENGTON (I. A.). — La fixation du complément dans la Q-Fever. *Society of exp. Biol. and Medecine*, 1941, 46, 665-668.
26. BENGTON (I. A.). — Immunological Relationships. Between the Rickettsia of Australian and American Q-Fever. *Publ. Health. Rep.*, 1941, 56, 272-281.
27. BERGEY (D. H.). — A. Mannual of Determinative Bacteriology, éd. 6, Baltimore. *The Williams and Wilkins Co.*, 1948, p. 1092.
28. BERTRAND-FONTAINE (M^{me}), SCHNEIDER (J.), RIVRON (J.). — Premier cas de Q-Fever observé à Paris. *Bull. Med. S. Hôp. Paris*, 1949, 65, 1432-1437.
29. BIELING (R.), IMHAUSER (K.). — Du diagnostic et de la thérapie des pneumonies à virus. *Deutsch. Medizinische Wochenschrift*, Stuttgart, 1950, 75, 22.
30. BIELING (R.). — Die Balkangrippe. Das Q-Fieber der alters welt. Beiträge zur Hyg. u. Epidemiol., H. 5, J. A. Barth, Leipzig, 1948.
31. BIELING (R.). — Balkans grippe und virus grippe. 54^e Kongress Karlsruhe, 1948.
32. BILAL (S.), PAYZIN (S.). — La Q-Fever existe en Turquie. Son étude expérimentale. *C. R. Acad. Sci.*, 1948, 227, 610-612.
33. BINGEL (K. F.), LAIER (R.), MANHARDT (S.). — Epidemiologisch studien Zu 3. Q-Fiebersausbrüchen. *Zietsch. Hyg. Infekt. Krankh.*, 1952, 134, 635-650.
34. BINGEL (K. F.) et ENGELHARDT. — Genuyen unséré Pasteurisierungsvorverfahren zur Unschädlichmachung das Q-Fieber. *Erregers in der Kuhmilch Arch. Hyg. Bakt.*, 1952, 136, 417-425.
35. BLANC (G.), BRUNEAU (J.). — Comportement de rickettsia burneti chez la puce du rat « *Xenopsylla cheopis* ». *C. R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 1334.
36. BLANC (G.), BRUNEAU (J.), CHABAUD (A.). — Présence de rickettsia burneti chez les tiques de l'espece « *Amblyomma variegatum* » recueillies en A. E. F. *C. R. Acad. Sci.*, 1950, 230, 474-475.

37. BLANC (G.), BRUNEAU (J.), DITROT, DELAGE. — Quelques données sur la Q-Fever expérimentale. *Bull. Acad., Méd. Paris*, 1948, 132-251.
38. BLANC (G.), MARTIN (C. A.), BRUNEAU (J.). — Q-fever expérimentale de quelques animaux domestiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1949, 77, 99-107.
39. BLANC (G.), BRUNEAU (J.). — Un réservoir de virus de la Q-Fever en Afrique. La tique bovine « *Hyalomma Mauritanicum* ». *Acad. Méd. Paris*, 1949.
40. BLANC (G.). — Q-fever expérimentale de quelques animaux domestiques. *Soc. de Microbiologie*, 5 mars 1949.
41. BLANC (G.), MARTIN (L. A.) et MAURICE (A.). — Le merion (*Meriones shawi*) de la région de Goulimine est un réservoir du virus de la Q-fever marocaine. *C. R. Acad. Sci.*, 1947, 224, 1673-1674.
42. BLANC et BRUNEAU. — Un réservoir de virus de la Q-Fever en Algérie, la tique bovine. *Académie de Médecine*, 1^{er} février 1949.
43. BLANC (G.). — *Rickettsia burneti* au Maroc et accessoirement en Algérie et en Afrique équatoriale. Etude expérimentale. *Rev. Belge Path. Med. Exp.*, 1951, 21, 17-36.
44. BLANC (G.), MARTIN et MAURICE (A.). — Présence du virus de la « Q-Fever » dans le Maroc méridional. *Presse Médicale*, 8 mars 1947, N° 15, pp. 164.
45. BLANC (G.), MARTIN (L. A.) et MAURICE (A.). — Sur une *Rickettsia* isolée de Tiques dans le sud marocain, son identité probable avec *R. burneti*, agent de la fièvre Q. *C. R. Acad. Sci.*, 1946, 223, 438-439.
46. BLANC (G.), BRUNEAU (J.), MARTIN (L. A.) et MAURICE (A.). — Quelques données nouvelles sur le virus de la Q-Fever Marocaine. *C. R. Acad. Sci.*, 1948, 226, 607-608.
47. BLEWITT (B.). — Q-Fever : A new disease in Armies : *J. Roy. Army Med. Corps.*, 1951, 97, 377-388.
48. BOUCHER (H.), BERTEIN (J.), FRANÇOIS (R.). — Les pneumonies à virus. *Gazette Médicale de France*, 1951, n° 5, 305-308.
49. BRACHER (G.). — Über eine Q-Fieber epidemic in der 8BB. Werkstätte Zurich Alsetten. Beitrag. Zur Epidemiologie und symptomatologie des Q-Fiebers. *Praxis* 1950, 39, 253-254.
50. BRISOU (J.). — Diagnostic biologique des Rickettsioses. *J. de Méd. de Bordeaux*, 1950, 645-654.
51. BRUMPT. — Une importante endémie récemment découverte dans le Bassin méditerranéen. La Q-Fever. *Pres. Med.*, 1947, n° 7, 81.
52. BURNET (F. M.) and FREEMAN (M.). — The *Rickettsia* of « Q »-Fever, Further experimental studies. *Med. J. Australia*, 1938, 1, 296-298.
53. BURNET (F. M.) and FREEMAN (M.). — Experimental studies on the virus of « Q »-Fever. *Med. J. Australia*, 1937, 2, 299-305.
54. BURNET (F. M.) and FREEMAN (M.). — Studies of the X strain (Dyer) of *Rickettsia burneti*. I. Chorio-allantoic membrane infections. II. Guinea-pig infectious, with special reference to Immunological phenomena. *J. Immunol.*, 1941, 40, 421-436.

55. BURNET (F. M.), FREEMAN (E. H.), DERRICK (R. H.) et SMITH (J. W.). — The search for immunological relationship between Q-fever and other rickettsioses. *Med. J. Australia*, 1939, 1, 51.
56. BURNET (F. M.) and FREEMAN, MAVIS. — A comparative study of Rickettsial strains from an Infection of Tickus in Montana (U.S.A.) and from Q-Fever. *Med. J. Australia*, 1939, 2, 887.
57. BUTTITA (P. I.) et GALLO (C.). — Ricerche sulla diffusione de la febbre Q nei capri dell'agro palermitano. *Giornale di Malattie infettive e parassitarie*, 1950, vol. II, n° 5-6, 403.
58. CALLOT (J.), VERMEIL (C.), DUECH (J.). — Sur une souche de Q-Fever isolée à Strasbourg. *Ann. Parasitologie*, 1950, 25, 5-8.
59. CALLUM (Mc. P.-O.), MARMION (B. P.), STOKER (M. G. P.). — Q-fever in Great Britain. Isolation of Rickettsia burneti from an indigenous case. *Lancet*, 1949, 257, 1026-1027.
60. CAMINOPETROS (J.). — Le lait, source de contamination de l'homme et des animaux dans la transmission de la Fièvre du Queensland observée en Grèce. *Acad. Nat. Med., Paris*, 13 juillet 1948.
61. CAMINOPETROS (J.). — Q-Fever a respiratory human epidemic disease in the Mediterranean area, determined a milk-borne infection from goats and sheep. *Fourth International Congress on Tropical Medicine and Malaria*, 1948, 441, 450 (Washington).
62. CAMINOPETROS (J.). — La Q-Fever en Grèce. Le lait, source de l'infection pour l'homme et les animaux. *Ann. de Parasitologie*, 1948, 23, 107-118.
63. CAMINOPETROS (J.). — La bronchopneumonie épidémique hiverno-printanière, humaine et animale. Fièvre Q ou Grippe de Balkans. *Ann. Inst. Pasteur*, 1949, 77, 750-757.
64. CAMINOPETROS (J.). — Serological evidence Q-Fever. *The Lancet*, 1948, 1, 887.
65. CAPORALE (G.) et MANTOVANI (A.). — Il significato epidemiologico del parto nella diffusione della febbre Q. *Clin. Vet., Milan*, 1951, 74, 129-133.
66. CAPORALE (G.). — Nuova ricerche sul molo degli animali nella insorgenza della febbre Q nell'nono. Communic. present al IV° Congrès. *Soc. Vétérinaire Milano*, 1950; *Croce Azurra*, N° 5, *Sett. ott.*, 1950.
67. CAPORALE (G.). — Einige Bemerkungen zu dern Artikel von O. schen, Stuttgart: sérologische Untersuchungen Von Tierseren anlässlich einer menschlichen Q-Fieber Epidemie.
68. CAPORALE (G.) et MANTOVANI (A.). — Q-Fever in Central Italy. *J. of the Am. Vét. Med. Ass.*, 1951, N° 897, 438-439.
69. CHANG (N.), ZIA (S. H.), LIU (F. T.), et CHAD (S. H.). — The possible existence of Q-fever in Peking with a Brief review on its current Knowledge. *Chin. med. J.*, 1951, 69, 35-45.
70. CHENEY (G.) and GEIB (W. A.). — The identification of Q-Fever in Panama. *Am. J. Hyg.*, 1946, 44, 158-172.
71. CHENEY (G.) and AZANZA (G.). — The identification of Tropical Fevers of virus and Rickettsial origin. *Stanford. Med. Bull.*, 1946, 104-116.

72. CLARK (W. H.), LENNETTE (E. A.) et ROMER (M. S.). — Q-fever in California. XI. An epidemiologic summary of 350 cases occurring in Northern California during, 1948-1949. *Am. J. Hyg.*, 1951, 54, 319-330.
73. CLARK (W. H.), LENNETTE (E. H.) et ROMER (M. S.). — Q-Fever in California. IX. An outbreak Aboard a ship Transporting Goats. *Am. J. Hyg.*, 1951, 54, 35-43.
74. COMBIESCO (D.), DUMITRESCO (N.). — Survie in vitro de Rickettsia burneti de la fièvre Q en Roumanie. *Ann. I. Pasteur*, 1949, 76, 79.
75. COMBIESCO (D.), POPESCO (C.), DUMITRESCO (N.), ZARNEA (G.). — Diagnostic rétrospectif par la réaction de fixation du complément d'un foyer roumain de fièvre Q. *Ann. I. Pasteur*, 1949, 76, 81.
76. COMBIESCO (D.), DUMITRESCO (N.), BOTEZ (M^{me}), STURDZA (M^{me} N.) et ZARNEA (G.). — Infection de laboratoire avec la nouvelle Rickettsie isolée en Roumanie. *Archives Roumaines de Pathologie Expérimentale et de Microbiologie*, 1948, 15, 244-247.
77. *The Commission on Acute Respiratory diseases.* — Epidemics of Q-Fever among troops returning from Italy in the spring of 1945. Epidemiological studies. *Am. J. Hyg.*, 1946, 44, 88-102.
78. *The Commission on Acute Respiratory diseases.* — A laboratory outbreak of Q-Fever caused by the Balkangrippe strain of Rickettsia Burneti. *Am. J. Hyg.*, 1946, 44, 123-157.
79. *The Commission on Acute Respiratory diseases.* — Identification and characteristics of the Balkangrippe Strain of R. Burneti. *Am. J. Hyg.*, 1946, 44, 110-122.
80. COOMBS (R. R. A.) et STOKER (M. G. P.). — Detection of Q-fever antibodies by thy anti-globulin sensitization testes. *Lancet*, 1951, 261, 15-17.
81. COPPO (M.), BERTOLI, ZANUSSI (R.). — Foyer épidémique à Rovarino de Modène. *Minerva Medica*, Turin, 1949, p. 863.
82. CORAZZA. — Considerazioni cliniche, radiologiche ed epidemiologiche su un focolaio di febbre Q in Abruzzo. *Boll. Sci.*, 1952, 124, 117.
83. CORDIER (G.), KOVALENKO (C.) et HAROUNI (B.). — La fièvre Q animale, en Tunisie. *Rec. Med. Vet.*, 1953, 129, 565-573.
84. COUDERT (J.) et M^{me} Suzanne GATÉ. — Enquête épidémiologique sur la fièvre du Queensland dans la région lyonnaise. *Presse Médicale* 1952, 60, 837-839.
85. COUDURIER (J.), BUCK (G.) et QUESNEL (J. J.). — Recherches sur la « Q »-Fever à Madagascar. I. Recherches sérologiques. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1952, 45, 602-604.
86. COX (H. R.). — Rickettsia diaporica and american Q-Fever. *Amer. J. Trop. Med.*, 1940, 20, 463-469.
87. COX (H. R.), TESAR (W. C.), IRONS (J. V.). — Isolement et identification des rickettsies. *J. Am. Med. Ass. Chicago*, 1947, 133, 813.
88. COX (H. R.) et BELL (E. J.). — The cultivation of Rickettsia diaporica in Tissue Culture and in the Health of the Developing Chick Embryo. *Pub. Health. Rep.*, 1939, 54 : 2, 171 - 2, 178.

89. COX (H. R.). — Studies of a Filter-passing Infections Agent Isolated from Ticks. V. Further Attempts to cultivate in cell-Free Media. Suggested classification. *Pub. Health Rep.*, 1939, 54, 1822-1827.
90. COX (H. R.). — Some recent advances and current problems in the field of rickettsial diseases. *Arch. ges. Virus. foresch*, 1951, 4, 518-533.
91. COX (H. R.). — Growth of viruses and rickettsiae in the developing chick embryo. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1952, 55, 236-247.
92. DAVIS (G.) and COX (H. R.). — A Filter Passing Agent isolated from Ticks. *Publ. Health. Rep.*, 1938, 53, 2, 259.
93. DAVIS, GORDON (E.) and COX (H. R.). — A. Filter passing Infectious Agent Isolated from Ticks. I. Isolation from *Dermacentor andersoni*. Reactions in Animals, and Filtration Experiments. *Publ. Health. Rep.*, 1938, 53, 2259-2267.
94. DAVIS (G. E.). — American Q-Fever. Experimental transmission the argasid ticks *ornithodoros moubata* and *O. hermsi*. *Publ. Hlth. Rept.*, 1943, 58, 984.
95. DAVIS (E. G.). — *Rickettsia diaporica* : Recovery of three strains from *Dermacentor andersoni* Collected in Southeastern Wyoming : Their Identity with Montana strain, 1 *pub. Health. Rep.*, 1939, 54, 2219-2227.
96. DAVIS (G. E.). — *Rickettsia diaporica*, its persistence in the Tissues of *ornithodoros turicata*. *Publ. Hlth. Rep.*, 1940, 55, 1862-1864.
97. DAVOLI (R.) et SIGNORINI (L. F.). — Anticorpi Contro *Rickettsia burneti* nel siero di animali da macello in Toscana Nota, 6. *Ann. San. Publ.*, Rome, 1951, 12, 67-73.
98. DAVOLI (R.) et ROSATI (T.). — Epidemiologie de la fièvre « Q » en Italie. *Annales della Publica*, vol. 13, Janvier-février 1952.
99. DECOURT (J.), GIROUD (P.), GOULON (M.). — Premier cas de la fièvre Q contractée dans le département de la Seine. *Soc. Med. des hôpit.* Paris, n° 7 et 8, 1951.
100. DEL AGUA (O.). — Fièvre du Queensland. *Bull. of Internat. Epizoot.*, 1951, 36, 181-196.
101. DE LAY (P. D.), LENNETTE (E. H.) and DE OME (K. B.). — Q-Fever studies in California. II. Recovery of *coxiella burnetii* from naturally infected Air-born. *Dust. Jour. Immunol.*, 1950, 65, 211.
102. DENLIGER (R. B.). — Aspects cliniques de la fièvre Q en Californie du Sud. Etude de 80 cas hospitalisés. *Annales of Internal médecine*, Lancaster 1949, 30, 500-527.
103. DENNIG (H.). — Fièvre Q. *Deutsch med. wash.*, 1947, 72, 369-371.
104. DE PRADA (J.). — La Fièvre « Q » en Espana. *Med. Colonial.*, 1949, 14, 471-495.
105. DERRICK (H. E.), SMITH (D. J. W.). — Studies in the epidemiology of Q-Fever. *Austr. J. expr. Biol., med. sci.*, 1940, 18, 99-102.
106. DERRICK (H. E.). — Annual report on the health of medical services of the state of Queensland, 1938-1939. Section of microbiology and Pathology.
107. DERRICK (H. E.). — A new entity : clinical features entity and laboratory investigation : *M. J. Australia*, 1937, 2, 281.

108. DERRICK (H. E.). — Rickettsia burneti. The cause of Q-Fever. *Med. J. Austral.*, 1939, 1-14.
109. DERRICK (H. E.), SMITH (D. J. W.), BROWN (H. E.). — The rôle of the cow in the transmission of human infection. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.*, 1942, 20, 105-110.
110. DERRICK (H. E.), SMITH (D. J. W.), BROWN (H. E.), FREEMAN. — The rôle of the bandicoot in the epidemiology of Q-Fever. *Austral. J. Biol. med. Sci.*, 1939, 1, 150-155.
111. DEUTSCH (D. L.), PETERSON (E. T.). — Q-Fever. *J. Am. Med. Ass.*, 1950, 143, 348-350.
112. DINGLE (J. H.), ol. — Primary atypical pneumonia etiology unknown. *Am. J. Hyg.*, 1944, 39, 67; *Am. J. Hyg.*, 1944, 39, 197 and 269.
113. DINGLE (J. H.). — Common virus infection of the respiratory tract. Diagnosis and etiology. *J. A. M. A.*, 1948, 138, 1084.
114. DODDANJAYYA (R.). — Incidence of Q-Fever in eastern Washington. *Publ. Hlth. Rep. Wash.*, 1949, 64, 1230-1236.
115. DYER (R. E.). — Similarity of aust. Q-Fever a disease by an infection agent isolated from ticks in Montana. *Publ. Health. Rep.*, 1939, 44, 1229-1237.
116. DYER (R. E.), TOPPING (N. H.) and BENGTSON (J. A.). — An Institutional outbreak of pneumonitis. Isolation and identification of causative agent. *Pub. Health. Rep.*, 1950, 55, 1945-1954.
117. DYER (R. E.). — A Filter-passing Infectious Agent Isolated from Ticks. IV. Human infection. *Publ. Hlth. Rept.*, 1938, 53, 2277.
118. ECLUND (M.), PARKER (R.), LACKMAN (B.). — Transmission de la fièvre Q par les tiques. *Publ. Health. Report. Washington*, 1947, 62 : 39, 1413-1417.
119. EUZEBY (J.). — Une nouvelle maladie commune à l'homme et aux animaux. La fièvre « Q ». *Rev. Vét.*, 1950, 101, 319-327.
120. FEINSTEIN (M.), YESNER (R.), MARK (J. L.). — Epidemics of Q-Fever among troop returning from Italy in the spring 1945. *Am. J. Hyg.*, 1946, 44, 72-81.
121. FINDLAY (G. M.). — Pneumonie Q-Fever. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. et Hyg.*, 1942, 35, 213-218.
122. FINDLAYRON (M. H.), GROBER (G. M.), SMITHERS (R.). — Studies in South African rickettsiosis. *South. Afr. J. Med. Sci.*, 1940, 5, 41-45.
123. FINLAND (M.), LESSES (F.). — Q-Fever report, 1 cas. *New England J. of Med. Boston*, 1947, 237, 8, 255-258.
124. FONSECA (F.), PINTO (M.), AZEVEDO (J.), CASTRO-AMARD (F.). — Febre Q. em Portugal. *Clinica Contemporanea*, 1949, 3, n^{os} 21, 22, 23 et 27.
125. FONSECA (F.), PINTO (M. R.), COLASO (A. F.), OLIVEIRA (J.), BRANGO et Coll. — Febre Q em Portugal Epidemiologia da doença. *Rev. Clin. contemporanea*, 1951, 5, 23.
126. FONSECA (F.) et PINTO (M. R.). — Valor das epizootias nas epidemias das rickettsioses. *Gaz. Med. Portug.*, 1951, 4, 536-542.
127. FRANÇOIS (R.). — Thèse Lyon 1950. Pneumonies à virus et pneumonie primitive atypique.

128. FREYGANG (F.). — Klinische epidemiologische und serologische Beobachtungen bei Q-Fieber. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1949, 74, 1457.
129. FRUGONI (C.), MAGRASSI (F.), GIUNCHI (C.). — Le malattie dell'apparato respiratorio da virus e da Rickettsie, 1949.
130. FUNDER (J. F.), JACKSON (A. V.). — « Tick Typhus » du Nord de Queensland. *Med. J. Australia*, 1946, 2, 258-263.
131. GAC, GIROUD (P.). — Trois cas de fièvre exanthématique provoquée par rickettsia burneti en Oubangui-Chari (A. E. F.). *C. R. Acad. Sci.*, 1950, 230, 1711.
132. LE GAC (P.), GIROUD (P.) et LEMAIRE. — La forêt équatoriale doit-elle être considérée comme une zone endémique des Rickettsies ? Comportement des Pygmées de la Labaye, Oubangui-Chari (A. E. F.) vis-à-vis des antigènes des Typhus épidémique, murin, de la fièvre boutonneuse et de la fièvre Q. *Bull. Soc. Path. exot.*, 8 octobre 1952.
133. LE GAC (P.), GIROUD (P.) et LE HENAFF (A.) et BAUP (C.). — Epidémie familiale de rickettsiose varicelliforme dans un village de l'Oubangui-Chari (A. E. F.). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1952, 45, 19-23.
134. LE GAC (P.), GIROUD (P.), ROUBY (M.), LA GARDE (J.). — Premier cas de pneumonie atypique à « Rickettsia burneti » observé en Oubangui-Chari (A. E. F.). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 44, 726-728.
135. GALLO (C.). — Ulteriori in dagini ed esperienza sulla febbre Q negli animali in Sicilia. *Zooprofilassi*, 1951, 6, 110-117.
136. GARIN (C.). — La Fièvre de Queensland. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 janvier 1951, p. 1.
137. M^{me} Suzanne GATÉ. — Enquête épidémiologique sur la fièvre du Queensland dans la région lyonnaise. *Thèse Lyon* 1952.
138. GAUGHEY (J. E.) and DUDGEON (J. A.). — « Q » Fever. A Serological Investigation of a Group of cases previously Reported as. Primary Atypical Pneumonia. *Brit. Med.*, 1947, 2, 684-685.
139. GAULD (L.), DINCIE (J. H.), ROBBINS (F. C.). — Report to the surgeon general U. S. A. Army war dept. Washington, 17 mars 1945.
140. GERMER (W. O.), HENI (F.). — Die Komplement bindungs reaktion bei Q-Fieber. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.*, 1949, 130, 166-172.
141. GILLESPIE (J. H.) and BAKER (J. A.). — Experimental Q-Fever in cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1952, 13, 91-94.
142. GIROUD (P.), JADIN (J.). — Comportement sérologique des animaux domestiques vis-à-vis des antigènes rickettsiens en milieu contaminé de la fièvre Q. *C. R. Acad. Sci.*, 231, 86.
143. GIROUD (P.). — Comparaison entre les réactions allergiques avec l'antigène de la fièvre Q. La fixation du complément et l'agglutination des rickettsies. *C. R. Acad. Sci.*, 1950, 230, 2347.
144. GIROUD (P.), VARGUES (R.). — Valeur et limite de la réaction d'agglutination des rickettsies. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, 143, 19-23.
145. GIROUD (P.), BOIDÉ (D.), HUMANN (H.) et FAUCHEUX (R.). — Deux épidémies de fièvre Q, le rôle des poussières. *Acad. med.*, 1953, 137, 29-30.

146. GIROUD (P.) et GOULON (M.). — Maladie de Derrick et Burnet ou « Fièvre Q » en France. *Bull. Inst. Nation. Hyg.*, 1952, 7, 877-883.
147. GIROUD (P.), JADIN (P.), JEZIERSKI (A.). — Le pou peut-il jouer un rôle dans la transmission de la fièvre Q ? *C. R. Soc. Biol.*, 1951, n° 7-8.
148. GIROUD (P.), GAC (P.), HENAFF (A.). — La diffusion de la fièvre Q en Oubangui-Chari est liée aux mouvements des troupeaux. *C. R. Ac. Sci.*, 1952, 234, 1236.
149. GIROUD (P.). — Ce que l'on sait et ce que l'on voudrait savoir de la Fièvre Q ou maladie de « Derrick et Burnet ». *Soc. Vet. Prat.*, 1951, 35, 165-172.
150. GIROUD (P.) et YASSEMI (H.). — A propos de la fièvre Q et de sa diffusion dans le monde, sa constatation en Iran. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1952, 45, n° 1.
151. GIUNCHI (G.) et VISCO (G.). — Primi risultati di ricerca sierologica sulla infezione de Coxiella burneti in varie specie di animali domestici. *Bull. Soc. Ital. Sper.*, 1950, 26, 250-252.
152. GIUNCHI (G.). — Notes brèves d'ordre clinique, bactériologique et épidémiologique, déduites de l'étude de 170 cas de fièvre Q. *Minerva Medica*, Turin, 1950, 2 : 57, 956-959.
153. GIUNCHI (G.). — Il problema della « Febbre Q » in Italia. *Recenti progressi in Medicina*, Vol. VII, N° 2, Agosto, 1949.
154. GOLEM (S. B.). — La Fièvre Q en Turquie : L'épidémiologie et une revue sommaire sur la Fièvre Q des animaux. *Türk ijiyen ve Teczübi biyolji Dergisi*, 1951, 11, 22.
155. Groupement pour l'épidémiologie de la fièvre Q en Italie. *Annali della sanità Publica*, vol. XIII, Janvier-février 1952.
156. GSELL (O.). — La Fièvre Q en suisse. *Schweis. med. wochschr.*, Bâle, 1948, 78, 1-8.
157. GSELL (O.). — Pneumonies provoquées par R. burneti. *Bull. de Schweizerische akademie der medizinische Wissersschaften*, Bâle, 1948, 3 : 4, 301-311.
158. GUTSCHER-NUFER. — Q-Fever. *Schweiz. Med. Woch.*, 1948, 43, 1064.
159. HALAWANI (E.), ELDINE (K. R.) et ELFIKI (A. Y.). — Q. Fever in Egypte. *J. Egypt. med. Assoc.*, 1952, 35-346 et *Trop. Bull.*, 1952, 49, 1038-1039.
160. HARMAN. — Q. fever. *Lancet*, 1949, n° 6588, 1028.
161. HARRIS (B. P.). — Q. fever in Nairobi. *East. Afr. med. J.*, 1952, 29, 128-130.
162. HARVEY (M. S.), FORBES (G. R.) et MARMION. — An. outbreak of Q fever in East Kent. *Lancet*, 1951, 261, 1152-1157.
163. HENT-GERMER. — Q-Fever. *Deutsch Med. Woch.*, 1948-1064.
164. HERZBERG (K.) et URBACH (H.). — Untersuchungen mit europäischen Q-Fieber. *Antigenen I. Z. Immun. Forsch.*, 1951, 108, 376-388.
165. HERZBERG (K.). — Epidemiologie der virus-grippe und der virus pneumonia (Q-Fieber). Proc 3 rd convention of. German Hygienists and Microbiologists 6 th, 9 th, Sept. 1949. Frankfurt, Z bl. Bakt. I, 1950, 155, 177-106.

166. HESDORFFER (M. B.) and DUFFALO (F. A.). — American Q-Fever : Report of a probable case. *Jour. Amer. Med. Assoc.*, 1941, 116, 1401.
167. HORNIBROOK (J. W.), NELSON (K. R.). — An institutional outbreak of pneumonitis. *Publ. Health Rep.*, 1940, 55, 1936-1944.
168. HUEBNER (R. J.), JELLISON (W. L.), BECK (M. D.), WILCOX (F. P.). — Q-Fever studies in southern california. Effects of pasteurization on survival of *R. burneti* in naturally infected milk. *Publ. Health. Rep.*, 1949, 64, 499.
169. HUEBNER (R. J.), JELLISON (W. L.), BECK (M. D.). — La fièvre Q. Revue générale. *Annals of internal medicine*, Lancaster : 3 mars 1949, 30, 495-500.
170. HUEBNER (R. J.), HOTTLE (A.), ROBINSON (B.). — Action de la streptomycine dans l'infection expérimentale par la fièvre Q. *Public. Health. Report Washington*, 1948, 63, 357-363.
171. HUEBNER (R. J.), JELLISON (W. L.), BECK (M. D.), PARKER-SHEPARD. — Etudes sur la Q-Fever dans la Californie du Sud. *R. burneti* dans le lait cru. *Public. Health. Report. Washington*, 1948, 63, 214-223.
172. HUEBNER (R. J.), BELL (J. A.). — La fièvre Q en Californie. *The Journal of the Medical Ass. Chicago*, 1951, 145, 318-364.
173. HUEBNER (R. J.). — Symposium on viral and Rickettsial Diseases, Part. VI. I. Rickettsial Pox and Q-Fever. *Bact. Rev.*, 1950, 14, 245.
174. HUEBNER (R. J.) et BELL (J. A.). — Q fever studies in Southern California summary of current results and a discussion of possible control measures. *J. Am. med. Ass.*, 1951, 145, 301-305.
175. HUEBNER (R. J.), JELLISON (W. L.) et BECK (M. D.). — Q-fever. A review of current knowledge. *Ann. Intern. Med.*, 1949, 30, 495-509.
176. IMHAUSER (K.). — Über des auftreten von broncho-pneumonia in Sudostraum. *Ztsch. f. Klinik. med.*, 1943, 142, 488.
177. IRONS (J. V.), MURPHY (J. H.), WOLPHE (D. M.). — Observations sérologiques. *J. of the Am. Med. Ass. Chicago*, 1947, 133, 813.
178. IRONS (J. V.), TOPPING (N. H.), SHEPARD (C. C.), COX (H. R.). — Outbreaks of Q-fever in U. S. *Pub. Health. Rep. Washington*, 1946, 61, 784-785.
179. IRONS (J. V.), HOOPER (J. M.). — Résultats cliniques. *J. of The Med.*, à Chicago, 1947, 133, 813.
180. IRONS (J. V.), EADS (R. B.), JOHNSON (C. W.), WALKER (O. L.) et NORRIS (M. A.). — Southwest Texas Q-fever studies. *J. parasit.*, 1952, 88, 1-15.
181. JADIN (J.) et GIROUD (P.). — La fièvre Q au Ruanda Urundi. *An. Soc. Belge. Med. trop.*, 1951, 31, 159-177.
182. JADIN (J.) et GIROUD (P.). — Essais d'isolement de souches de fièvre Q au Ruanda-Urundi, du lait de vache, du cerveau de chèvre et de tiques d'animaux domestiques et sauvages. *Soc. Path. Exot.*, 1950.
183. JELLISON (W. B.), WELSH (H. H.), ETON (B. E.), HUEBNER (R. J.). — Q-Fevers studies in southern california. Recovery of « *coxiella burneti* » from milk of sheep. *Publ. Health. Rep.*, 1950, 65, 395-399.

184. JADIN (J.) et GIROUD (P.). — Comportement sérologique des animaux domestiques vis-à-vis des antigènes rickettsiens, en milieu contaminé de fièvre Q. *C. R. Acad. Sci.*, 1950, 231, 86-87.
185. JELLISON (W. L.), BELL (E. J.), HUEBNER (R. J.), PARKER (R. R.) and WELSCH (H. H.). — Q-Fever studies in Southern California. IV. Occurrence of *Cox. burnetii* in the Spinose Zar Tick, *Otobius megnini*. *Publ. Hlth. Rept.*, 1948, 63, 1483.
186. JELLISON (W. L.), ORMSBEE (R.), BECK (M. P.), HUEBNER (R. D. J.), PARKER (R. R.) et BELL (E. J.). — Q-Fever studies in Southern California, V. Natural infection in a dairy. *Cow. Publ. Hlth. Rept.*, 1948, 63, 1611.
187. JELLISON (W. L.), HUEBNER (R. J.), BECK (M. D.), PARKER (R. R.) and BELL (E. J.). — Q-Fever studies in Southern California. VIII. Recovery of *coxiella burnetii* from Butter made from Naturally Infected and Unpasteurized Milk. *Publ. Hlth. Rept.*, 1948, 63, 1712.
188. ΚΑΜΙΝΟΠΕΤΡΟΣ (Ι.). Βρογχοπνευμονία μεσογειακή. 'Ιατρική 'Αθήναι, Τόμ. Α', Τεύχ. 10, 30/9/1950.
189. ΚΑΘΟΝΙΖΑΚΗΣ (Φίλ.) — 'Επίδειξις ἀσθενῶν πασχόντων ἐκ πυρετοῦ Q. - Κέντρον 'Επιστημ. Συζητήσεων 'Υγειονομικῶν 'Αξιωματικῶν Γ'. Σ. Σ., Συνεδριάσις, 20/11/48.
190. ΚΑΘΟΝΙΖΑΚΗΣ (Φίλ.) — 'Ο πυρετός Q : κλινική καὶ ἐργαστηριακή ἐρευνα. Διατριβὴ ἐπὶ ὑφηγεσία, 1951.
191. ΚΑΘΟΝΙΖΑΚΗΣ (Φίλ.) — 'Επίδειξις ἀκτινο-γραφικῶν ἀσθενῶν πασχόντων ἐκ πυρετοῦ Q. Συνεδριάσις 'Ατρικῆς 'Εταιρίας Θεσ/νικῆς, 11/11/1949.
192. KAUSCHE. — Ueber das Verhalten der « Rickettsia (Coxiella) burneti » auf der Fibroblastenkultur. *Zeitschr. Naturforsch.*, 1952, 76, 243-248.
193. KILCHSPERGER (G.) et WIESMANN (E.). — Abortus-Epidemia bei ziegen, bedingt durch Rickettsia burneti. *Schweiz. Arch. Tierheilk.*, 1949, 91, 553-556.
194. KLOPSTOCK (A.). — The Problem of Q-fever in Israël. *Refuah. Vet.*, 1949, 6, 85-89.
195. KOMAROV (A.) et GOLDSMITH (L.). — Isolation of the causative agent of Q-fever. C. Burneti in Israël. *Refuah Vét.*, 1949, 6, 54-56.
196. KOMAROV (A.) et GOLDSMITH (L.). — Identification of the causative agent of Q-fever, *coxiella burneti* in Israël. *Refuah Vét.*, 1949, 6, 89-90.
197. LACKMANN (D. B.), PARKER (R. R.). — Characterisation sérologique de la fièvre Q. *Publ. Health. Report*, 1948, 63, 1624.
198. LACKMANN (D. B.), PARKER (R. R.) et GERLOFF (R. K.). — Serological characteristics of a pathogenic rickettsia occurring in *Amblyomma maculatum*. *Publ. Hlth., Rept., Wash.*, 1949, 64, 1342-1349.
199. LAFONTAINE. — Q-Fever. *Bruxelles Médical*, 1^{er} mai 1949.
200. LASS (R.). — Qu-Fieber in Oesterreich (La fièvre Q en Autriche). *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1952, 64.
201. LEGRAND. — Nouvelles observations de Q-Fever faites dans les environs d'Alger. *Académie de Médecine*, Paris, 13 avril 1948, 132-251.

202. LENNETTE (E. H.), CLARK (W. H.). — Sheep and goats in the epidemiology of Q-Fever in-northern california. *Amer. J. Trop. Med.*, 1949.
203. LENNETTE (E. H.). — Symposium of viral and Rickettsial Diseases Part. VI, II. Newer knowledge of the older Rickettsial Diseases. *Bact. Rev.*, 1950, 14, 249.
204. LENNETTE (E. H.), CLARK (W. H.), MARGERY (M.), ABINANTI, BRUNETTI (O.) et COVERT (J. M.). — XIII. The effect of pasteurization on « *Coxiella burnetii* » in naturally infected milk. *Am. J. Hyg.*, 1952, 55, 246-253.
205. LENNETTE (E. H.), CLARK (W. H.) et JENSEN (F. W.). — Q-fever studies XII. Certain observations on the relationships between serologic tests for brucellosis, syphilis and Q-Fever. *Am. J. Publ. Health.*, 1952, 42, 12-19.
206. LENNETTE (E. H.), HOLMES (M. A.) et ABINANTI (F. R.). — Q-fever studies XIV. Observations on the pathogenesis of the experimental Infection induced in sheep by the intravenous route. *Amer. J. hyg.*, 1952, 55, 254-267.
207. LENNETTE (E. H.), CLARK (W. H.), YENSEN (F. W.) et TOOMB (C. J.). — Q-Fever studies. XV. Developpment in man of complement-fixing and agglutinating antibodies to *Coxiella burnetii*. *J. Immunol.*, 68, 591-598.
208. LENNETTE (E. H.). — Q-Fever in California. *Calif. Med.*, 1948, 69, 1.
209. LENNETTE (E. H.) and MEIKLEJOHN (G.). — Q-Fever in central and Northern California. *Calif Med.*, 1948, 69, 197.
210. LENNETTE (E. H.) et CLARK (W.). — Observations on the epidemiology of Q-fever in Northern California. *J. Am. Med. Ass.*, 1951, 145, 306-309.
211. LENNETTE (E. H.), MEINKLEJOHN (G.) et THELEN (H. M.). — Treatment of Q-fever in man with aureomycin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1948, 51, 331-342.
212. LIEBERMEISTER (K.) et ZEHENDER (E.). — Zur Morphologie und systematischen stellung das Q-Fieber-Erregers. *Klin. Wschr.*, 1950, 28, 276-278.
213. LIEBERMEISTER (K.). — Schlacht'hofepidemia durch Q-feber. *Mh. Prant. Tierheilk.*, 1950, 2, 237-242.
214. LILLIE (R. D.), PERRIN (T. L.), AMSTRONG (T. L.). — An institutional outbreaks of pneumonitis. *Publ. Health. Rep.*, 1941, 56, 149-155.
215. LUOTO (L.), HUEBNER (R. J.) et STOENNER (H. B.). — Q-fever studies in Southern California. XII. Aureomycin treatment of dairy cattle naturally infected with *Coxiella burnetii*. *Publ. Hlth. Rep., Wash.*, 1951, 66, 199-204.
216. LUOTO (L.), WINN (J. F.) et HUEBNER (R. J.). — Q-Fever studies in Southern California XIII vaccination of dairy cattle against Q-fever. *Am. J. Hyg.*, 1952, 55, 190-202.
217. LUOTO (L.) et HUEBNER (R. J.). — Q-Fever studies in Southern California. IX. Isolation of Q-fever organisms from parturient placentas of naturally infected dairy cows. *Publ. Hlth. Rep., Wash.* 65, 541-544.

- 214 bis. — MACH (R. S.), DUCOMMUN (P.), WIRTH (J.). — La fièvre Q en Suisse. *Semaine des Hôpitaux*, 1949, n° 22, 933.
- 215 bis. MALLOCH (R. A.) et STOKER (M. G. P.). — Studies on the susceptibility of *Rickettsia burneti* to chemical disinfectants and on techniques for detecting small numbers of viable organisms. *J. Hyg., Camb.* 1952, 50, 502-514.
- 216 bis. MANDERSON (W. G.). — Q-Fever. *Lancet*, 1949, 257, 1085.
- 217 bis. MANTOVANI (A.). — Ricerche sulla tecnica della fissazione del complemento nella febbre Q. *Proc. 4 th. Congr. Soc. Sci., Vét., Milano* 1950, 3-15.
218. MANTOVANI (A.) et BENAZZI (P.). — L'isolamento della coxiella burnetii dal cane naturalmente infetto mediante la zecca *Rhipicephalus sanguineus*. *Atti. Soc. Ital. Sci., Vét.*, 1951, 5, 363.
219. DI MARCO (I.) et D'AGATA (A.). — Ulteriore contributo alla epidemiologia della febbre Q in Catania. *Acta med. Ital.*, 1951, 6, 235-237.
220. MARMION (B. P.), MAC CALLUM (F. O.), ROWLANDS (A.) et THIEL (C. C.). — The effect of pasteurization on milk containing *Rickettsia burneti*. *Mon. Bull. Min. Hlth. Publ. Hlth. Lab. Serv.*, 1951, 10, 119-128.
221. MARTIN (M.), KAPLAN. — Méthodes de dépistage de la Fièvre Q. Organisation Mondiale de la Santé. *Who/Zoon/19. Rev.* 1-9, mai 1951.
222. DE MATTIA (R.) et ANGELA (G. C.). — Sulla citologia della secrezioni bronchiali ed alveolari nel corso dell'infezione sperimentale da « *Coxiella burneti* » nel topo albino. *Minerva Med.*, 1952, 43, 1207-1210.
223. DE MATTIA (R.) et ANGELA (G. C.) et TURCHETTI (G.). — Ricerche sperimentali sull'organotropismo e sulla eliminazione della « *Coxiella burneti* ». *Arch. Sci., med.*, 1952, 93, 481.
224. MAYER (H.). — Beobachtungen zu einer Q-Fieber. *Schlachansepide-mic in Württemberg. Dtsch. med. Wschr.*, 1949, 74, 1476-1477.
225. DE MATTIA (R.) et ANGELA (G. C.). — Il quadro ematomidollare in alcune virosi sperimentali. I. Febbre Q. *Minerva Med.*, 1952, 43, 322-326.
226. MEIKLEJOHN (G.) et LENNETTE (E. H.). — Q-fever in California. I. Observations on vaccination of human beings. *Am. J. Hyg.*, 1950, 52, 54-64.
227. MESNARD (J.), TOUMANOFF (C.). — Agent infectieux du genre rickettsia mis en évidence chez une tique. *C. R. Acad. Sci.*, 1940, 210, 378.
228. MIGLIORIN. — Un case di febbre Q in provincia d'Arezzo con quadro clinico pasticolare. *Policlinica*, 1952, 59, 1132.
229. MIRRI (A.). — La « febbre Q » negli animali in Sicilia e diagnosi allergica della « febbre Q » negli animali. *Ann. San. Pubblica*, 1950, 11, 917-936.
230. MIRRI (A.). — La diagnosi allergica della febbre Q negli animali. *Clin. Vet. Milano*, 73, 167-170.
231. MIRRI (A.). — La fièvre Q chez les animaux en Italie. Le diagnostic allergique. *Bull. off. Internat. Epizoot.*, 36, 197-202.

232. MOENNER (H. G.) et LACKMAN (D. B.). — The rôle of the milking process in the intraherd transmission of Q-Fever among dairy cattle. *Am. Journ. Vét. Res.*, 1952, 13, 458.
233. MONACI (V.) et SCAGLIONE (C.). — Sulla frequenza di anticorpi contro la R. burnetii in persone addette alla Concia delle pelli. *Boll. Ist. sieroter. Milano* 1952, 31, 287-290.
234. MURRAY (C. S.), DJAKOVIC (P.), LJUPSA (F.) et SNYDER (J. C.). — An outbreak of Q-fever in Sokol, Yugoslavia. *Publ. Hlth. Rep. Wash.*, 1950, 60, 1032-1037.
235. NAUCK (E. G.) et WEYER (F.). — Laboratorium infektiosness bei Q-Fieber. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1949, 198-202.
236. NEWS and COMMENT SECTION. — Outbreaks of a rickettsial disease related Q-fever in the mediterranean. *Bull. U. S. Army Med. Dept.*, 1946, 5, 245.
237. OLIPHANT (J. W.), PARKER (R. R.). — Fièvre Q. Trois cas d'infection de laboratoire. *Publ. Hlth. Report. Wash.*, 1948, 63, 1364.
238. Organisation Mondiale de la Santé. — La Q-Fever. *Sér. Rapp. techn.*, 1951, 40, 15-17.
239. Orhan Turtin. Thèse, 1951, Ankara.
240. ORMSBEE (R. A.), LACKMANN (D. B.) et PICKENS (E. G.). — Relationships among complement-fixing infections endpoints and deathcurves in experimental Coxiella burnetii infection. *J. Immunol.*, 1951, 67, 257-264.
241. ORMSBEE (R. A.). — The growth of « Coxiella burnetii » in embryonated eggs. *J. Bact.*, 1952, 63, 73-86.
242. ORMSBEE (R. A.) et PICKENS (E. G.). — A comparison by means of the complement-fixation test of the relative potencies of chloramphenicol, Aureomycin, and Terramycin in experimental Q-fever infections in embryonated eggs. *J. Immunol.*, 1951, 67, 437-448.
243. ORMSBEE (R. A.). — A biochemical study of experimental Q-Fever infection in the bovine mammary gland. *Publ. Health. Rep.*, 1951, 66, 1685-1693.
244. PARKER (R. R.), KOHLS (G. M.). — American Q-Fevers. *Publ. Hlth. Rep.*, 1943, 58, 1510-1511.
245. PARKER (R. R.), DAVIES (G. E.). — A filter passing infection isolated from ticks. II. Transmission by *D. andersoni*.
246. PARKER (R. R.), SUSSMANN (O.). — Spontaneous infection of the brown dog tick « *Rhipicephalus sanguineus* » with.
247. PARKER (R. R.), STEINHANS (E. A.). — American and Australian Q-Fever. Persistence of the infection agents in guinea pig tissues after defervescence. *Publ. Health. Rep.*, 1943, 58, 223-527.
248. PARKER (R. R.), BELL (E. J.) et LACKMANN (P. B.). — Experimental studies of Q-fever in cattle. I. Observations on farm heifers and two milk cow. *Amer. J. Hyg.*, 1948, 48, 191-206.
249. PARKER (R. R.), BELL (E. J.) and STOENNER (H. G.). — Q-fever. A brief survey of Problem. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1914, 114, 124.
250. PARKER (R. R.) and KOHLS (G. M.). — American Q-Fever : The Occurrence of *Rickettsia diaporica* in *Amblyomma americanum* in Eastern Texas. *Publ. Hlth. Rept.*, 1948, 58, 1510.

251. PAVILANIS (V.), LÉPINE (P.) et MORISSET (N.). — The presence of Q-fever complement-fixing antibodies in sera of inhabitants of the province of Québec. *Canad. med. Ass. J.*, 1952, 66, 334-334.
252. PAYZIN (S.). — Epidemiology of Q-Fever in Turkey. *Türk Ijtiyen ve Tetrüb : Byologyi*, 1949, 9, 111-120.
253. PAYZIN (S.). — Experiences sur la vaccination contre la Q-Fever. *Revue Turque d'Hygiène et de Biologie expérimentale*, 1950, 10, 2.
254. PAYZIN (S.) et AKKAY (N.). — Natural occurrence of « coxiella burneti » in « Ornithodoros lahorensis » ticks. *Türk Ij. tecz. Biyol. Derg.*, 1952, 12, 17-19.
255. PENATI (F.), RANDONN (G.). — Un cas de fièvre Q à Turin. *Minerva Medica*, Turin, 1950, 2 : 46, 531-534.
256. PERRIN (T. L.). — Histopathologic observation in a fatal case of Q-Fever. *Arch. Path.*, 1949, 47, 361.
257. PHILIP (C. B.). — Observations on experimental Q-Fever. *J. Parasitologie*, 1948, 34, 457.
258. PHILIP (C. B.). — A propos des noms de la « Q-Fever » et de son agent pathogène. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1952, 45, 576.
259. PINTO (M.). — Fièvre Q. *Jornal do Mexico*, 1949, 13, 305-311.
260. PORTIER (A.), VOLLENNEIDER, GERSTLE. — Sur un cas de Q-fever. *Coc. Medic Hôpit. d'Alger. Séances 15 janvier et 16 février 1948. Algérie Médicale*, 1948.
262. RANKING (D. L.). — Q-Fever : Serological evidence of the occurrence of another cases in south. Africa. *S. Afr. med. J.*, 1950, 24, 1006-1007.
263. RANSON (S. E.) et HUEBNER (R. J.). — Studies on the resistance of Coxiella burneti to physical und chemical agents. *Amer. J. Hyg.*, 1951, 53, 110-119.
264. ROBBINS (F. C.). — Investigation of primary atypical pneumonia. Report. to the surgeon, mediterranean theatre of operation. U. S. 16 janvier 1945.
265. ROBBINS (F. C.), RAGAN (C. A.). — Q-Fever in the Mediterranean area. *Amer. J. Hyg.*, 1946, 44, 6-22.
266. ROBBINS (F. C.), RUSTIGIAN (R.). — Q-Fever in the Mediterranean area. *Amer. J. Hyg.*, 1946, 44, 64-71.
267. ROBBINS (F. C.), RAGAN (C. A.), GAULD-WARNER. — Q-Fever. *Amer. J. Hyg.*, 1946, 44, 15.
268. ROBBINS (F. C.) and RUSTIGIAN (R.). — Q-Fever in the Mediterranean Area : Report of its occurrence in Allied Troops. IV. A laboratory Outbreak. *Am. J. Hyg.*, 1946, 44, 64-71.
269. ROCH (M.), RILLIET (B.). — Les infections à Rickettsia burneti à Genève. *Sc. Médec. de Genève*, 21 octobre 1949.
270. ROCH. — Les pneumonies expérimentales à Rickettsias. *Thèse Alger*, 1940.
271. RODANICHE (De E. C.). — Experimental transmission of Q-Fever by « Amblyomma cajennense ». *Amer. J. Trop. Med.*, 1949, 29, 711.

272. ROMER (M. S.), CLARK (W. A.), HOLMES, WELSH (H. A.), LENNETTE (E. H.) et ABINANTI (F. R.). — Q-fever in california. VIII. An epidemic of Q-fever in a small rural community in Northern California. *Amer. J. Hyg.*, 1951, 54, 25-34.
273. ROSATI (T.) et MOROZZI (A.). — La fièvre Q. Sa contagion pour les animaux de l'espèce ovine. *Igiene et Sanita Publica*, vol. 8, mai-juin 1952, 269.
274. ROSATI (T.) et BARARDUCCI (C.). — Sul risanamento del latte e dei formaggi naturalmente Inquinati da *Coxiella burnetii*. *Htt., Soc. Ital. Sc. Vét.*, 1951, 5, 348.
275. ROSOWE (L.), BOWER (A. G.). — Fièvre Q. Un cas traité par la Streptomycine. *Ann. Int. Med. U.S.A.* 1948, 1187.
276. RĘCZKO (E.). — Über Ausscheidung und Verweildauer des Q-Fieber. Erregers bei experimentale infizierten Murschweinchen *Zbl. Bakt. I.* 1950, 156, 81-84.
277. ROTONDO (G.). — La febbre Q in Toscana. Un focolaio endemico ne commune di sorano (Grosseto). *Athena*, 1951, 17, 255-256.
278. SANER (R. G.) et FEHLER (B. M.). — A case of Q-fever contracted on the witwat erssaud. *s. Afr. med. J.*, 1950, 24, 1000-1002.
279. SCHEU (O.). — Serologische Untersuchungen von Tierseren anlässlich einer nemchlichen Q-Fieber. *Epidemie Berl. Münch. tierärztl. wschr.*, N° 1, pp. 16-18.
280. SCHEU (O.). — Recherches sérologiques sur des sérums d'animaux à l'occasion d'une épidémie humaine de fièvre « Q ». *Berl. münch. tierärztl. Woshs*, 1951, 155-156.
281. SCHUBERT (J. H.), STANFORD (S. M.) et TIFFANY (E. J.). — Comparative evaluation of several Complement fixation techniques. *J. Lab. Clin. Med.*, 37, 388-393.
282. SCHUBOTH (H.). — Die Südbadische Fieber-epidemie im Frühjahr. *Klin. Wschr.*, 1948, 27, 230-232.
283. SCHUCH (V.). — Q-Fever. Une épidémie à Strasbourg. *C. R. Acad. des Sci.*, 1948, 226, 2189.
284. SCURO (L. A.). — La terapia della febbre Q con chloramfenicolo. *Policlinico*, 1952, 59, 269-280.
285. SHEPARD (C. C.). — La fièvre Q. Etude sérologique des sérums bovins aux U. S. A. *Journ. of Trop. Med. Baltimore*, 1948, 28, 849-857.
286. SHEPARD (C. C.). — Une épidémie de fièvre Q dans une maison d'emballage de Chicago. *Am. J. Hyg.*, 1947, 46, 185-192.
287. SHEPARD (C. C.) and HUBNER (R. J.). — Q-Fever in Los Angeles County : Description of some of its Epidemiological Features. *Am. J. Publ. Hlth.*, 1948, 38, 381.
289. SIDKY. — Epidemiologie de la fièvre Q. *Bull. Org. Mond. Sant.*, 1950, 2, 599-616.
290. Siècle Médical. — Une nouvelle maladie : la fièvre Q, 15-11-1937.
291. SIEGERT (R.), SIMROCK (W.) et STRÖDER (U.). — Über einen epidemischen Ausbruch von Q-Fieber in linem krankenhaus. I. Klinik und Laboratoriums diagnose. II. Epidemiologie. *Z. tropen. Parasitol.*, 1950, 2, 1-40.

292. SIEGERT (R.), PETER (H.), SIMROCK (W.) et SCWEINSBERG (H.). — Q-Fieber Studies. I. Herstellung und Auswertung diagnostischer Antigene. *Zbl. Bakt.*, 1951, 157, 309-325.
293. SIGEL (M. M.), NAIR (T. F.), HENLÉ (W.), JANTON (O. H.), — Q-Fever in a wool and hair processing plant. *Amer. Publ. Health*, 1950, 40, 524-532.
294. SIGNORINI (L. F.). — Febbre Q in Toscana. Modificazioni di una situazione epidemiologica locale, 1951, 3, 257-261.
295. SIGNORINI (L. F.) et GIULIANI (C.). — Un episodio di febbre Q in commune di Pontassieve. Contributo di casistica 'epidemiologica. *Biorn. Mal. infett. parasit.*, 1951, 3, 42-44.
296. SLAVIN (G.). — « Q-Fever ». L'animal domestique considéré comme source d'infection pour l'homme. *The Veterinary Record*, vol. 64, 22 novembre 1952, page 743.
297. SMADEL (J. E.). — Q-Fever viral and rickettsial infections of man. Edt. By Thomas M. Rivers; M. D. chez J. B. Lippincot, Philadelphie, 1948.
298. SMITH (D. J. W.), DERRICK (E. A.). — The isolation of 6 strains of *R. burneti* from the tick *Haemaphysalis humerosa*. *Austr. J. exp. Biol. Med. Sci.*, 1940, 18, 1-8.
299. SMITH (D. J. W.). — Studies in the epidemiology of Q-Fever. 11. Experimental Infection of the Ticks *Haemaphysalis bispinosa* and *Ornithodoros* sp. with *Rickettsia burneti*. *Austral. J. Exptl. Biol. and Med. Sci.*, 1942, 20, 295-296.
300. SMITH (D. J. W.). — Studies in the Epidemiology of Q-Fever. 8. The Transmission of Q-Fever by the Tick *Rhipicephalus sanguineus*. *Austral. J. exptl. Biol. and Med. Sci.*, 1941, 19, 133-136.
301. SMITH (D. J. W.). — Studies in the Epidemiology of Q-Fever. 3. The transmission of Q-Fever by the Tick *Haemaphysalis humerosa*. *Austral. J. Exptl. Biol. and Med. Sci.*, 1940, 18, 103-118.
302. SMITH (D. J. W.). — Studies on the Epidemiology of Q-Fever. 4. The Failure to transmit Q-Fever with the Cat-Flea *ctenoccephalides felis*.
- 302 bis. SMITH (J. D.) et STOKER (M.G.P.). — The nucleic acids of « *Rickettsia burneti* ». *Brit. J. exp. Path.*, 1951, 32, 433-441.
303. SMITH (D. J. W.). — Studies in the tick *Ixodes holocyclus* (with notes on tick-paralysis in bandicoots). *Austral. J. Exptl. Biol. Med. Sci.*, 1942, 20, 213-217.
304. SPANEDDA et MEDDA (A.). — Ricerche sierologiche sulla febbre Q in Sardegna. *Arch. Veter. Ital.*, 1951, 2, 271.
305. STEINMANN (J.). — Diagnostic d'un cas de fièvre Q par l'examen cytologique des expectorations. *Ann. Inst. Past.*, 1951, 81, N° 1.
306. STOENNER (H. G.). — Experimental Q-Fever in cattle-epizootologic aspects. *J. Am. Vet. med. Ass.*, 118, 170-174.
307. STOENNER (H. G.) and LACKMANN (D. B.). — The Rôle of the milking Process in the Intraherd Transmission of Q-Fever Among Dairy Cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 1952, 13, 458-465.
308. STOKER (M. G. P.). — Serological evidence of Q-Fever in great Britain. *Lancet* 1949, 256, 178-179.

309. STOKER (M. G. P.) et MARMION (B. P.). — Detection of Q-fever antibodies in whey by the antiglobulin sensitization test and other techniques. *J. Hyg. Camb.*, 1952, 50, 1-11.
310. STOKER (M. G. P.). — *Lancet*, Nov. 25 th 1950, 616-620.
311. STOKES (J.). — Q-fever in South Australia. I. Isolation of causative organism from four cases and its identification as *Rickettsia burnetti*. *Med. J. Am.*, 1950, 11, 746-750.
312. STRAUSS (E.) et SULKIN (J. E.). — Studies on Q-Fever : Complement fixing antibody in meat packers at Fort warth. Texas. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 1948, 67, 139-141.
313. TERZANI (A.), ROSSI (A.). — La fièvre Q. Les premiers cas avérés à Florence et dans son voisinage. *Minerva Medica*, Turin, 22 septembre 1950, 2 : 46, 534-541.
314. THOMAS (E.), RIVERS (M.). — Viral and Rickettsial infection of man. J. B. Lippincot, Philadelphie 1948.
315. TOPPING (N. H.), SHEPARD (C. C.), IRONS (J. V.). — Etude épidémiologique chez les marchands de bestiaux et les ouvriers des abattoirs. Chicago, 1947, 133, 813.
317. TURNER (J. C.) et al. — Relation of cold agglutinins to atypical pneumonia. *Lancet*, 1945, 1, 1767.
318. VACHON (A.) et GARIN (J. P.). — Premiers cas d'hépatites ictériques aiguës avec séro-agglutination positive pour *R. burneti*. Isolement d'une souche dans un cas. *Lyon Médical*, 1952, 187, 33-36.
319. VAN ROOYEN (C. E.) et SCOTT (G. D.). — Electron microscopy of typhus rickettsiae. *Canad. J. Res. Sect. E*. 1949, 27, 250-253.
320. VICTOR (J.), RAYMOND (R.), VALLIANT (J. C.), WAGNER et POLLACK (A. D.). — Studies on opsonins in Q-fever. *J. exp. Med.*, 1952, 95, 61-70.
321. VICTOR (J.), RAYMOND (R.), VALLIANT (J.), WAGNER (J. C.) et POLLACK (A. D.). — Studies on opsonin in Q-fever. *J. Exp. Med.*, 1952, 95, 61-70.
322. WEGMANN (J.). — Epidémie de Q-Fever dans le Graubünden. *Chir. Schweizerisch Medizinische wochenschrift*, Bâle, 1948, 78 : 22, 529-531.
323. WELSH (H. H.), LENNETTE (E. H.), ABINANTI (F. R.) et WINN (J. F.). — Q-Fever in California. IV. Occurrence of « *Coxiella burnetti* » in the placenta of naturally infected sheep. *Publ. Health. Rep.*, 1951, 66, 1473-1477.
324. WEYER (F.). — Die Entwicklung von Rickettsien inden Larven vor Mehlkäfer (*Tenebrio molitor*). *Schweiz. Z. Allg. Path.*, 1950, 13, 478-486.
325. WIESMANN (E.). — Zur diagnose des Q-Fever (*Rickettsia burneti*). *Schweiz. Zeitschr. F. Path. U. Bakt.*, 1948, 11, 522.
326. WIESMANN (E.). — Die Q-fever. Forschung in der Schweiz in der Jahren 1947-1951. *Z. Tropen med. U. Parasit.*, 1952, 3, 297-301.
327. WHITTICK (J. W.). — *Brit. Med. J.*, 1950, 1, 979.

328. WINDEL (T.). — Queensland-Fieber in einens le deresrengenden Betrieb, Leder, 3, 71-72.
329. WINN (J. F.) et ELSON (B. E.). — Effects of feeding colostrum containing « *Coxiella burnetti* » antibodies to newborn calves of two categories. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1952, 1, 821-825.
330. WISCHER (W. A.). — Apparition massive de la fièvre Q dans une Ecole de recrues militaires. *Schweiz. mediz. Wochenschrift*, Bâle, 1949, 79 : 7, 99-107.
331. WOLBACH (S. B.). — Rickettsiae and rickettsial diseases of man, A survey. *Arch. Pathol.* 1950, 50, 612-622.
332. WOLFE (D. M.), KORNFIELD (L.). — The application of a quantitative complement fixation method to a study of a Q-Fever strain differentiation. *J. Immunol.*, 1949, 61, 297.
333. WOLFE (D. M.), KORNFIELD (L.). — Conglutination complement absorption test with hemolytic complement fixation reaction using Q-Fevers Immune bovine serum. *Proced. Soc. esp. Biol. A. Med.*, 1948, 69, 251.
334. YOUNG (F. W.). — Q-Fever in Artesia, California. *Calif. Med.*, 1948, 69, 89.
335. ZARAFONETIS (J. D.), BATES (R. C.). — La Fièvre Q. Note sur un cas traité par la chloromycétine. *Annals of internal medicine*, Lancaster, 1950, 32, 982-987.
336. ZARAFONETIS (J. D.). — Virus of Balkan gripp. Memorandum to the director U. S. A. typhus Commission, 15 février 1945.
337. ZAVAGLI (V.). — Recherches comparées sur la Querry-Fever (Fièvre « Q ») en Italie. *Revue de Pathologie comparée*, 1951, N° 630, p. 107.
338. ZEMP (F.). — La Q-Fever. *J. A. M. A.*, 1943, 121, 828-830.
339. KIRBERGER (E.). — Die Resistenz de *Coxiella burneti* in vitro. *Z. Tropenmed. K. parasito.*, 1951, 3, 77-86.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
<i>Première partie. — Etude générale de la maladie</i>	9
Définition	9
Synonymies et confusions	11
Historique	13
Espèces affectées	19
Répartition géographique et épidémiologie	21
Bactériologie	31
Etude clinique	53
La Q-Fever chez l'homme	53
La Q-Fever chez les animaux	56
Lésions	69
Diagnostic	71
Pronostic	83
Étiologie	85
Pathogénie	103
Traitement	105
Prophylaxie	107
<i>Deuxième partie. — La Querry Fever en Grèce</i>	111
La maladie chez l'homme	113
L'infection animale	117
CONCLUSIONS	131
BIBLIOGRAPHIE	133



